

Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin
Arbeitsgruppe Integrative Hirnstammphysiologie

**AKTIVITÄTSMUSTER RETICULÄRER HIRNSTAMMNEURONE
MIT BEZIEHUNGEN ZU ÄNDERUNGEN DES
ARTERIELLEN BLUTDRUCKES,
DES INTERPLEURALDRUCKES UND DES SYNCHRONISATIONS-
GRADES DES EEG's**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

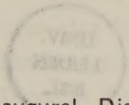
vorgelegt von
Klaus Dittmer
aus

Neurode

1977

Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin
Arbeitsgruppe Integrative Hirnstammphysiologie

**AKTIVITÄTSMUSTER RETICULÄRER HIRNSTAMMNEURONE
MIT BEZIEHUNGEN ZU ÄNDERUNGEN DES
ARTERIELLEN BLUTDRUCKES,
DES INTERPLEURALDRUCKES UND DES SYNCHRONISATIONS-
GRADES DES EEG's**


Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus Dittmer

aus

Neurode

Referent: Prof. Dr. med. P. Langhorst

Korreferent: Prof. Dr. med. St. Kubicki



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereich der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28. 12. 1977

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	6
II. HISTORISCHE ÜBERSICHT	6
1. Morphologische Untersuchungen	6
2. Reiz- und Ausschaltexperimente	8
a) Zur Frage der funktionellen Organisation des ascendierenden und descendierenden, aktivie- renden und inaktivierenden Hirnstammsystems	8
b) Reiz- und Ausschaltexperimente zur Frage der Beziehungen zwischen ascendierendem und des- cendierendem, aktivierendem und inaktivieren- dem Hirnstammsystem und dem vegetativen Ner- vensystem	11
c) Reiz- und Ausschaltversuche zur Frage der Lokalisation der "Kreislaufzentren"	12
3. Intracelluläre und extracelluläre Mikroableitungen von Neuronen der Formatio reticularis des unteren Hirnstammes	13
a) Zur Frage der funktionellen Organisation des ascendierenden und descendierenden, aktivie- renden und inaktivierenden Hirnstammsystems	13
b) Zur Frage der Lokalisation und funktionellen Organisation der "Kreislaufzentren"	14
4. Untersuchungen zur Frage rhythmischer Aktivitäts- schwankungen reticulärer Hirnstammneurone	16
III. METHODIK	17
a) Narkose	17
b) Kontrolle und Registrierung der Atmung	18
c) Messung und experimentelle Veränderungen des ar- teriellen Blutdruckes	18
d) Elektrokardiogrammregistrierung	19
e) Elektroencephalogrammregistrierung	19
f) Ableitung der neuronalen Aktivität	19
g) Registriertechnik	21
h) Durchtrennung beider Nn. vagi und beider Sinus- nerven	21

i) Histologische Kontrolle	22
j) Auswerttechnik	22
1) Power Spektrum	24
2) Autokorrelation	24
3) Intervallhistogramm	25
3) Kreuzkorrelation	25
IV. ERGEBNISSE	26
a) Lage und Charakterisierung der abgeleiteten Neurone	26
b) Rhythmische Aktivitätsschwankungen reticulärer Neurone während ähnlicher rhythmischer Schwankungen in EEG, Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck und Atmung	27
1. Schnelle rhythmische Schwankungen der neuronalen Aktivität (1-4 Schwingungen pro Sekunde)	27
a) Beziehung zwischen den schnellen, rhythmischen Entladungsmustern der Neurone, dem Delta-Theta-Rhythmus des EEG's und dem Pulsrhythmus	30
2. Mittelschnelle, rhythmische Entladungsschwankungen reticulärer Neurone (0,25-0,125 Schwingungen pro Sekunde)	32
a) Beziehungen zwischen mittelschnellen, rhythmischen Entladungsmustern reticulärer Neurone und Veränderungen von arteriellem Blutdruck, Atmung und EEG	33
b) Abhängigkeit der mittelschnellen, rhythmischen Entladungsmuster von dem verwendeten Narkosemittel	39
c) Durch experimentelle Eingriffe ausgelöste, mittelschnelle Entladungsrhythmen der reticulären Neurone	40
1) Steigerung der pressoreceptorischen Aktivität	41
2) Verstärkung der Narkosetiefe	43
d) Analyse der mittelschnellen, rhythmischen Entladungsmuster mit Hilfe automatischer Auswertmethoden	45
e) Beziehungen zwischen mittelschnellen, rhythmischen Entladungsmustern reticulärer Hirnstammneurone und dem Atemrhythmus	50

f) Beziehungen zwischen mittelschnellen Entladungsrhythmen reticulärer Hirnstammneurone und dem Atemrhythmus nach Durchtrennung der Sinusnerven und der Nn. vagi	52
3. Langsame, rhythmische Entladungsschwankungen reticulärer Hirnstammneurone (0,06-0,04 Schwingungen pro Sekunde) mit Beziehung zum arteriellen Blutdruck, zur Atmung und zum Synchronisationsgrad des EEG's	53
V. DISKUSSION	58
1. Spontane Aktivitätsschwankungen reticulärer Hirnstammneurone	60
2. Hinweise auf den Ort der Entstehung der reticulären neuronalen Aktivitätsschwankungen	60
3. Beziehungen zwischen rhythmischen Schwankungen reticulärer Hirnstammneurone und gleichzeitigen Rhythmen in Blutdruck, Atmung und EEG	62
4. Beeinflußbarkeit des rhythmischen Entladungsverhaltens reticulärer Hirnstammneurone	64
5. Mögliche Beziehung zwischen dem Entladungsverhalten reticulärer Hirnstammneurone und dem Aktivitätszustand des sogenannten "unspezifischen Hirnstamm-systems" sowie dem sympathicustonusgenerierenden, neuronalen Substrat im unteren Hirnstamm	65
6. Mögliche Deutungen, mit denen die Befunde vereinbar sind	66
VI. LITERATURVERZEICHNIS	68
LEBENSLAUF	82

I. EINLEITUNG

In den letzten 100 Jahren wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, in denen Kreislaufzentren (15, 34, 79, 90, 91, 94, 99, 105, 131), Atemzentren (10, 11, 12, 17, 72, 82) und Hemm- und Förderzentren (70, 77, 78, 88, 89, 98) in der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes lokalisiert wurden.

Eine gegenseitige Beeinflussung der Kreislaufzentren und der Atemzentren im Sinne einer relativen Koordination wurde gefordert (54).

Über die Beziehungen zwischen den kreislaufsteuernden und atemsteuernden Systemen und den Hemm- und Fördersystemen sind bisher erste Befunde veröffentlicht worden (64, 67, 68).

II. HISTORISCHE ÜBERSICHT

1. Morphologische Untersuchungen

Die Bezeichnung *Formatio reticularis* ist im vorigen Jahrhundert als ein rein deskriptiver Begriff häufig benutzt worden (27, 102). Es wurde damit eine im mikroskopischen Bild gleichförmig erscheinende, in ihrer Ausdehnung den medialen Anteil fast des gesamten Stammhirns ausfüllende, netzartige Struktur beschrieben. Das netzförmige Bild im histologischen Präparat entsteht durch die Neuriten und Dendriten, die sich häufig rechtwinklig kreuzen. Zwischen den Fasern liegen Nervenzellen von unterschiedlicher Form und Größe scheinbar gleichmäßig verteilt.

Einige Untersucher haben im histologischen Bild an verschiedenen Stellen dichter zusammenliegende und mehr uniform erscheinende Zellgruppen gesehen, die sie Kerne genannt haben. Die Unterteilung der Neurone in der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes in Kerngruppen wurden besonders von der Arbeitsgruppe um OLSZEWSKI (37, 92) durchgeführt. Durch sie wurde eine Vielzahl von Kernen beschrieben, deren genaue lokalisatorische Abgrenzung voneinander nicht möglich ist. BRODAL (24, 25, 27) hat in seinen Darstellungen der *Formatio reticularis* aus der Vielzahl der Kerne, die OLSZEWSKI definiert hat, nur acht Zellgruppen mit möglicher spezieller Funktion gelassen.

Dabei vermied BRODAL bewußt den Begriff Kerne, weil nach seiner Ansicht etwas deutlicher ausgeprägte Anhäufungen von Neuronen unterschiedlicher Form und Größe in einzelnen Arealen der reticulären Strukturen nicht als Kerne bezeichnet werden können. BRODAL (24, 27) fand in seinen histologischen Untersuchungen neben den Neuronen mit langen Axonen in den medialen zwei Dritteln, im lateralen, reticulären Hirnstammdrittel Neurone mit kurzen Axonen und kleinen Zelleibern. Er teilte die Neurone nach dem Verlauf ihrer Axone ein und beschreibt, daß in zwei Ebenen besonders häufig große, aber auch kleinere Zellen mit langen absteigenden Axonen vorkommen. Die eine Ebene liegt im Ponsbereich, die anderen in der Medulla oblongata. In beiden Ebenen fand er auch große und kleine Zellen mit langen aufsteigenden Axonen. Dabei fiel ihm auf, daß in beiden Ebenen die Neurone, deren Axone nach rostral ziehen, caudal von den Neuronen angeordnet sind, deren Axone zum Rückenmark ziehen. BRODAL konnte weiter zeigen, daß sowohl von den aufsteigenden als auch von den absteigenden Axonen Kollateralen zur jeweils anderen Neuronenklasse abzweigen. Durch diese Verbindungen können Informationen gleichzeitig in aufsteigender und absteigender Richtung vermittelt werden. Er beschreibt weiter in den medialen zwei Dritteln der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes Neurone, deren Axone sich kurz hinter dem Zelleib in einen aufsteigenden und einen absteigenden Neuriten aufteilen. Von SCHEIBEL und SCHEIBEL (106) werden ähnliche reticuläre Neurone beschrieben. Ihnen gelang es mit Hilfe von Golgifärbung, dem Verlauf von einzelnen, geteilten Axonen einer Zelle sowohl bis zu den thalamischen Kernen als auch bis zum Rückenmark zu folgen. Auch über diese Neurone können gleichzeitig Informationen in rostraler und caudaler Richtung vermittelt werden. BRODAL (24, 27) sah in seinen histologischen Bildern, daß neben den Neuronen mit langen Axonen in den medialen zwei Dritteln der *Reticularis*, im lateralen Drittel der *Reticularis* hauptsächlich Neurone mit kurzen Axonen und kleinen Zelleibern lagen. Von den langen Axonen der medialen zwei Drittel der *Formatio reticularis* gehen sowohl in ihrem rostralen als auch in ihrem caudal gerichteten Verlauf eine Vielzahl von fast rechtwinklig angeordneten Axon - Kollateralen ab. Diese Axonkollateralen haben auch Verbindungen zu den Dendriten der kleinen Neurone des lateralen Drittels der *Reticularis*, die ebenso wie ihre Axone rechtwinklig zu den langen Axonen ausgerichtet sind.

Auch von den Axonen der spezifischen aufsteigenden und absteigenden Bahnen ziehen Kollateralen zu den Dendriten, der als Zwischenneurone anzusehenden kleinen Neuronen der lateralen Reticularis. Die Zwischenneurone vermitteln durch ihre Dendriten- und Axonanordnung das Bild einer segmentalen Gliederung (106) der Formatio reticularis des unteren Hirnstammes.

Aus diesem morphologischen Bild der reticulären Strukturen kann man schließen, daß jedes einzelne reticuläre Neuron direkte Verbindungen zu vielen anderen Nervenzellen hat, die weit rostral oder auch caudal von ihm liegen können. Für viele solcher Neurone im Thalamus und im Rückenmark konnte eine rückläufige Verbindung zur Reticularis des unteren Hirnstammes nachgewiesen werden (106).

Im morphologischen Bild der Formatio reticularis sind damit zwei Typen von Neuronenkreisen deutlich zu erkennen. Einmal sind es die neuronalen Verbindungen auf segmentaler Ebene über die Kollateralen der langen Axone und die rechtwinklig zu den langen Axonen angeordneten kleinen Nervenzellen des lateralen Drittels; auf der anderen Seite die rückläufigen Verbindungen zwischen Formatio reticularis des unteren Hirnstammes und rostralen Strukturen und der Formatio reticularis und dem Rückenmark.

2. Reiz- und Ausschaltexperimente

- a) Zur Frage der funktionellen Organisation des aufsteigenden und absteigenden, aktivierenden und inaktivierenden Hirnstammsystems.

1898 beschrieb SHERRINGTON (122), daß suprapontine Durchtrennung des Hirnstammes zur Decerebrierungsstarre führt. Ein Zustand, in dem nach seiner Ansicht aktivitätshemmende Einflüsse auf Neurone des unteren Hirnstammes wegfallen. Als Folge davon kommt es zur Zunahme des Extensorentonus.

In den Jahren zwischen 1935 und 1937 zeigte BREMER (22, 23) durch seine Untersuchungen an *cerveau isolé* und *encéphale isolé*-Präparaten, daß eine akute Unterbrechung der Verbindung zwischen dem Stammhirn und den darüberliegenden Hirnteilen oberhalb der Kerne des N. oculomotorius (*cerveau isolé*) einen schlafähnlichen Zustand des darüberliegenden Gehirns hervorrufen kann. Die Durchtrennung des Rückenmarks etwa in Höhe des Abgangs der ersten Cervicalnerven bewirkte bei diesen als *encéphale isolé* bezeich-

neten Präparaten eine Verlängerung der Wachperioden. Er beurteilte den verminderten Aktivitätszustand des Gehirns mit Hilfe der dem Schlaf-EEG ähnlichen monotonen "slow wave-Aktivität" des Cortex, den gesteigerten Aktivitätszustand an Hand desynchronisierter EEG-Muster. Er postulierte, daß von den neuronalen Hirnstammstrukturen ein tonisierender Einfluß auf den Cortex ausgeübt werden muß.

Die Befunde von SHERRINGTON und BREMER wiesen darauf hin, daß vom Hirnstamm sowohl auf Neurone des Rückenmarks als auch auf Neurone der corticalen und subcorticalen Strukturen allgemein aktivitätssteigernde Einflüsse ausgehen können.

Diese Arbeiten haben den Anstoß zu einer Vielzahl weiterer Untersuchungen zur Frage der supraspinalen Kontrolle des motorischen Systems und zur Frage der Beeinflussung des Bewußtseinszustandes durch Neurone der Formatio reticularis des unteren Hirnstammes gegeben.

In den Jahren zwischen 1946 und 1952 beschreiben MAGOUN und Mitarbeiter in vielen Arbeiten (77, 78, 88, 89, 93), daß von der Formatio reticularis des unteren Hirnstammes neben dem von SHERRINGTON geforderten, aktivitätssteigernden Einfluß auf die Motoneurone auch ein allgemein hemmender Einfluß auf die Motorik ausgehen kann. Durch Reizexperimente fanden sie in der ventromedialen Medulla oblongata ein Areal, das von MAGOUN und seinen Mitarbeitern inhibitorisches Zentrum genannt wurde. Von späteren Untersuchern wurde der Begriff MAGOUN'sches Hemmzentrum (13, 70, 87) eingeführt. MORUZZI und MAGOUN (89) beschreiben in einer Arbeit aus dem Jahre 1949, daß sie durch Reizung der Formatio reticularis des unteren Hirnstammes eine Desynchronisation des EEG's auslösen konnten. Sie nannten diesen Effekt "arousal reaction". Sie weisen in ihrer Arbeit darauf hin, daß diese Reaktion der von BERGER beschriebenen Alpha-Blockade im EEG ähnlich ist. MORUZZI und MAGOUN nannten das von ihnen beschriebene Hirnstammsystem "ascending reticular activating system" (ARAS). Sie werteten ihre Befunde als einen weiteren Hinweis dafür, daß in der Formatio reticularis des unteren Hirnstammes Neurone liegen, von denen die Aufrechterhaltung des Bewußtseins- und Wachzustandes abhängig ist.

SPRAGUE und CHAMBERS (124) beschreiben 1954, daß bei Reizung von medialen Teilen der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes auf der ipsilateralen Seite der Tonus der Beugemuskulatur gefördert und der der Streckmuskulatur gehemmt werden konnte, während auf der kontralateralen Seite sowohl Beugemuskeltonus als auch Streckemuskeltonus gehemmt wurden. Durch Reizung in lateralen Anteilen der *Formatio reticularis* konnten sie auf der ipsilateralen Seite eine Hemmung des Beugemuskeltonus und des Streckemuskeltonus auslösen, auf der kontralateralen Seite beobachteten sie dabei eine Hemmung des Streckemuskeltonus und eine Zunahme des Beugemuskeltonus.

Diese Befunde deuten darauf hin, daß neben der in caudo-rostraler Richtung orientierten, funktionellen Organisation des reticulären Hirnstammesystems auch eine segmental gegliederte, funktionelle Organisation angenommen werden kann. Diese Hypothese wird durch die im histologischen Bild von SCHEIBEL und SCHEIBEL (106) gezeigte segmentale Gliederung der *Formatio reticularis* gestützt. Die Beziehungen zwischen den Neuronen der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes, dem Thalamus, dem Hypothalamus, dem Cerebellum und dem Cortex sind in einer sehr großen Anzahl von Veröffentlichungen dargestellt worden. Diese Arbeiten sind in letzter Zeit von ROSSI und ZANCHETTI (102), MORUZZI (87) und POMPEIANO (95) zusammengefaßt worden.

Die meisten Arbeiten stellen jedoch nur die Beziehungen zwischen den Neuronen der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes und den somatosensiblen Systemen dar. Die Beziehungen zwischen den Neuronen der *Formatio reticularis* und den vegetativen Systemen werden fast gänzlich vernachlässigt. Das ist eigentlich verwunderlich, weil schon frühzeitig Ergebnisse veröffentlicht wurden, die auf eine enge funktionelle Kopplung zwischen den sensorischen Systemen und dem vegetativen Nervensystem hinweisen. So schreibt DITTMAR (32) 1870 in einer Arbeit: "So wäre denn für die sensible Erregung in der durch sie erzeugten reflectorischen Steigerung des Blutdruckes und der Aenderung der Pulsfolge ein Reagens gefunden, welches die bisher gebrauchten, wie namentlich Schmerzensäußerungen, Fluchtversuche und dergl. an Sicherheit und Genauigkeit weit hinter sich zurück läßt und schätzungsweise den Grad der sensiblen Erregung von der schwächsten bis zur stärksten in Zahlen auszudrücken gestattet."

Auch die Wirkungen depressorischer Kreislauffferenzen sind bisher in den meisten Darstellungen als Wirkungen des afferenten Schenkels in einem spe-

zifischen Kreislaufreflexbogen beschrieben worden (s. z.B. 30, 41, 103, 132). Den ersten Hinweis darauf, daß die pressoreceptorischen Reflexe den Muskeltonus senken können, findet man bei TOURNADE und MALMÉJAC (129) in einer Arbeit von 1929.

1932 gelang es Koch (53), die Bedeutung der Pressoreceptoren für die allgemeine Aktivitätssteuerung überzeugend darzustellen. Durch Drucksteigerung mit Hilfe von Ballons in den isolierten, innervierten Carotissinuspräparaten konnte er bei wachen Tieren Schlafverhalten auslösen.

b) Reiz- und Ausschaltversuche zur Frage der Beziehungen zwischen aufsteigendem und absteigendem, aktivierendem und inaktivierendem Hirnstammssystem und dem vegetativen Nervensystem.

BONVALLET, DELL und HIEBEL (20) fanden, daß eine enge Beziehung zwischen corticaler Aktivität und dem Sympathicustonus (arterieller Blutdruck) besteht. Sie beobachteten bei Drucksteigerungen im innervierten Carotissinusblindsackpräparat eine gleichzeitige Zunahme des Synchronisationsgrades des EEG's und eine Abnahme des arteriellen Blutdrucks. MAGNES, MORUZZI und POMPEIANO (73) reizten im Nucl. tractus solitarii und konnten feststellen, daß während der Reizperioden eine ausgeprägte Zunahme der "slow wave"-Aktivität im EEG auftrat, die die Perioden der elektrischen Reize überdauern konnten. BONVALLET und ALLEN (19) koagulierten Teile des Nucl. tractus solitarii und konnten zeigen, daß sie damit hemmende Zuflüsse zu dem aktivierenden Hirnstammssystem unterbrochen hatten. SCHULTE, HENATSCH und BUSCH (43, 115) sahen eine Verminderung der Alpha- und Gamma-Motoneuronenaktivität des Rückenmarks in den Phasen erhöhter Drucke in innervierten Carotissinusblindsackpräparaten.

BONVALLET und NEWMAN-TAYLOR (21) beobachteten, daß durch elektrische Reizung verschiedener Teile der *Formatio reticularis* gleichzeitige Veränderungen von Muskelreflexen, Synchronisationsgrad des EEG's und der Aktivität des *N. ciliaris brevis* ausgelöst werden konnten.

Der erste Hinweis, daß Druckerhöhungen im Carotissinus über eine direkte zentrale Wirkung der Pressoreceptoren zu einer Hemmung der Atmung führt, stammt von LUMSDEN aus dem Jahre 1923 (72). Diese Befunde sind später wie-

derholt bestätigt worden (127, 128, 133; weitere Literaturangaben siehe bei 44 und 55).

Durch elektrische Reizungen verschiedener Areale der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes konnte BACH (8) gleichzeitige Veränderungen von Atmung, Kreislauf und Muskelreflexen erreichen.

Es muß jedoch einschränkend gesagt werden, daß allein mit der Methode der elektrischen Reizung eine Unterteilung der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes in pressorische, depressorische, atmungswirksame und Muskeltonus beeinflussende Areale nicht möglich ist, wie LANGHORST und WERZ ausführlich diskutiert haben (64, 68).

c) Reiz- und Ausschaltversuche zur Frage der Lokalisation der "Kreislaufzentren".

Seit den ersten Arbeiten von DITTMAR (32) und OWSJANNIKOW (93) vor etwa 100 Jahren wurden in demselben Gebiet der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes, mit Hilfe unterschiedlicher Methoden, die Neurone lokalisiert, von denen die efferente Gefäß- und Herzzinnervation ausgeht und durch die die reflektorische Beeinflussung des Kreislaufs vermittelt wird. Durch Querschnitte begrenzten DITTMAR und OWSJANNIKOW ein Gebiet in der *Medulla oblongata* des unteren Hirnstammes, dessen rostrale Grenze etwa am caudalen Rand der Vierhügelplatte, dessen untere Grenze ungefähr in Obexhöhe lag. Querschnitte, die rostral von der oberen Begrenzung dieses Gebietes lagen, veränderten den arteriellen Blutdruck nicht. Wurden parallel zur rostralen Begrenzungsebene Schnitte in Richtung auf die caudale Begrenzung gelegt, so nahm der Blutdruck immer weiter ab und erreichte seinen tiefsten Wert bei einer Schnittebene in Höhe der caudalen Begrenzung des Obex. Weitere Querschnitte in Richtung auf das Rückenmark veränderten den Blutdruck dann nicht mehr. TREDELENBURG (130) konnte 1910 die Befunde von DITTMAR und OWSJANNIKOW mit der Methode circularärer Kühlung des verlängerten Rückenmarks bestätigen. HUNT (51) unterteilte das sogenannte Kreislaufzentrum in ein Herzhemm- und Herzförderzentrum und diskutierte eine reziproke Beziehung beider Zentren. Die Hypothese von der gegenseitig hemmenden Beeinflussung beider Zentren wurde durch Ableitung von cardioacce-

leratorischen und cardioinhibitorischen Nerven von BRONK, FERGUSON, MARGARIA und SOLANDT (28) unterstützt. Danach sind zahlreiche Arbeiten veröffentlicht worden, in denen versucht wurde, mit Reiz- und Durchschneidungstechniken bei gleichzeitigem Messen von peripheren Kreislaufparametern oder Ableitung von sympathischen Efferenzen (1) Kreislaufzentren in der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes nachzuweisen (Literatur siehe bei 64, 68).

Bei den Reizversuchen fällt auf, das wird besonders in einer Arbeit von ALEXANDER (2) deutlich, daß die pressorischen Areale in der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes da liegen, wo von MORUZZI und MAGOUN (89) die Förderzentren beschrieben werden und die depressorischen Kreislaufzentren in dem Teil der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes liegen, in dem MAGOUN und RHINES (78) die bulbären Hemmzentren lokalisiert haben.

Bei der besonderen morphologischen Struktur, die die *Formatio reticularis* darstellt, kann man nicht erwarten, daß mit Reiz- und Ausschaltexperimenten eine genaue Lokalisation von kreislaufsteuernden Neuronen möglich ist.

In den Teilen der *Medulla oblongata*, wo Zellen wirklich so gehäuft zusammenliegen, daß man vom morphologischen Aspekt her von Kernen sprechen kann, kann man erwarten, daß durch elektrische Reizung dieser Areale Effekte erzielt werden können, die man auf experimentell erzeugte Aktionspotentiale der Neurone dieses Kerngebietes beziehen kann. Eine solche Ausnahme bilden vom Standpunkt der Kreislaufregulation z.B. die Neurone des *Nucl. tractus solitarii*. Schon durch einen einzelnen Reiz an dieser Stelle kann ein Blutdruckabfall und eine Abnahme der Herzfrequenz ausgelöst werden (65, 68).

3. Intracelluläre und extracelluläre Mikroableitungen von Neuronen der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes

a) Zur Frage der funktionellen Organisation des aufsteigenden und absteigenden, aktivierenden und inaktivierenden Hirnstammesystems.

1954 beschreiben AMASSIAN und DE VITO (3), daß die extracellulär abgeleitete Aktivität einzelner Neurone der *Formatio reticularis* durch unterschied-

liche somatische Afferenzen verändert werden kann. v. BAUMGARTEN, MOLLICA und MORUZZI (13) fanden bei extracellulären Mikroableitungen einzelner Neurone der *Formatio reticularis* Veränderungen der Aktivität durch corticofugale, cerebelläre und sensorische Afferenzen. Diese Befunde konnten 1964 von SCHEIBEL, SCHEIBEL, MOLLICA und MORUZZI (109) bestätigt werden. Auch von diesen Autoren wurde nur die Beeinflussung der reticulären Aktivität durch Rezeptoren aus somatosensorischen Systemen beschrieben; dabei sahen sie Konvergenzen auf ein und dasselbe Neuron nicht nur von unterschiedlichen Rezeptoren derselben Körperregion, sondern auch von unterschiedlichen peripheren Körperarealen. MAGNI und WILLIS (76) fanden bei intracellulären Ableitungen reticulärer Hirnstammneurone Konvergenz von subcorticalen Strukturen auf reticulospinale Neurone, wobei die corticofugalen Einflüsse in der Mehrzahl der abgeleiteten Neurone erregend wirkten (75). Sie fanden weiter durch Nachweis antidromer Aktionspotentiale, daß ein und dasselbe Neuron ein aufsteigendes und ein absteigendes Axon haben konnte (74). Die Autoren beschreiben, daß die Afferenzspektren der einzelnen reticulären Neurone ganz unterschiedlich waren.

BENJAMIN (16) beschreibt die Konvergenz verschiedener receptiver Felder auf einzelne Neurone der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes, wobei die Mehrzahl der Neurone auf Schmerzreize der Haut reagierten, während nicht schmerzhaft Reize die Aktivität solcher Neurone nicht beeinflussen konnten. BURTON (31) sah bei extracellulären Ableitungen reticulärer Neurone in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nur Aktivitätsänderungen nach Schmerzreizen. Konvergenz von corticalen und somatischen Afferenzen auf Einzelneurone in der *Formatio reticularis* werden von HOSSMANN (49) bei seinen Untersuchungen über die corticale Hemmung des Startle-Reflexes beschrieben. Die Reaktion reticulärer Neurone auch auf Afferenzen von Kreislauf und Atmung ist von den meisten Untersuchern nicht getestet worden oder aber nicht gefunden worden (109).

b) Zur Frage der Lokalisation und der funktionellen Organisation der "Kreislaufzentren".

1961 haben HELLNER und v. BAUMGARTEN (42) pulssynchron entladende Neurone in einem Gebiet, das von ihnen "terminales Vaguskerengebiet" genannt wurde, abgeleitet. Diese Autoren konnten wahrscheinlich machen, daß es sich um

die Aktivität von Neuronen handelt, die den pressoreceptorischen Afferenzen nachgeschaltet sind. Sie weisen darauf hin, daß es sich bei diesen Neuronen nicht um die "integrativ" tätigen Neurone der "Kreislaufzentren" handelt. Im selben Jahr wurden diese Befunde von SMITH und PEARCE (123) bestätigt. Bei der Suche nach cardiovasculären Neuronen wurde von vielen Untersuchern (Literatur siehe bei 64, 68) pulsrhythmische Entladungsmuster solcher Neurone erwartet, weil schon bei den ersten Ableitungen efferenter Sympathicusaktivität (1) pulsrhythmische Entladungsmuster gefunden wurden. Neurone mit strenger pulsrhythmischer Gruppierung ihrer Entladungsmuster wurden bisher nur im Nucl. tractus solitarii (36, 42, 50, 59, 64, 68, 84, 85, 104, 123, 125, 135) und im dorsalen Vaguskern (63, 68) gefunden.

1974 fanden WERZ, CAMERER und LANGHORST mit der Methode der Post-stimulus-time-Histogramme in der Aktivität von Neuronen außerhalb des Nucl. tractus solitarii und des dorsalen Vaguskerns pulsrhythmische Entladungsmuster, die im Verlaufe längerer Registrierungen in manchen Abschnitten nachzuweisen waren, in anderen nicht entdeckt werden konnten (126, 134). Neurone, die aufgrund ihrer Aktivitätsänderung parallel zu spontanen oder experimentellen Blutdrucksteigerungen als cardiovasculäre Neurone identifiziert werden können, wurden von KOEPCHEN, LANGHORST und WAGNER (60) 1960, von SMITH und PEARCE (123) 1961, von KOEPCHEN, LANGHORST, SELLER und POLSTER (58) 1961 und von SALMOIRAGHI (104) 1962 zuerst beschrieben.

Die Beziehungen zwischen reticulären Hirnstammneuronen und cardiovasculären Afferenzen sind in der Folgezeit von vielen Autoren (Literatur siehe bei 64, 68) bestätigt worden. Die Autoren nennen die Neurone meist "cardio-vasculäre Neurone". 1968 hat LANGHORST (64) in einer Arbeit die Neurone, deren Aktivitätsmuster durch Veränderung des arteriellen Blutdruckes verändert werden konnte, aufgrund ihres gesamten Afferenzspektrums, zu dem außer vegetativen Afferenzen auch somatische Afferenzen gehören, einem gemeinsam für die Innervation von Atmung, Kreislauf und Motorik verantwortlichen Hirnstammssystem zugeordnet. 1974 diskutierten LANGHORST und WERZ (68) in einer Arbeit, daß Neurone außerhalb des Nucl. tractus solitarii und außerhalb des dorsalen Vaguskerns, deren Aktivität durch Veränderungen des arteriellen Blutdruckes beeinflußt werden konnte, blutdruckabhängige Neurone genannt werden können. Diese Neurone seien aber sowohl dem sympathicustonus-generierenden als auch dem allgemein aktivierenden und inaktivierenden Hirn-

stammsystem zuzuordnen. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Beobachtung, daß bei solchen Neuronen in der Spontanaktivität zeitweise sowohl Übereinstimmung mit dem Pulsrhythmus mit Hilfe des Post-stimulus-time-Histogramms als auch mit dem Delta-Theta-Rhythmus des EEG's nachgewiesen werden konnte, wobei es keine Korrelation zwischen dem Delta-Theta-Rhythmus und der Herzfrequenz gab (67).

4. Untersuchungen zur Frage rhythmischer Aktivitätsschwankungen reticulärer Hirnstammneurone

Bei den ersten fortlaufenden Registrierungen des arteriellen Blutdruckes durch LUDWIG (71) 1847 fielen Schwankungen des arteriellen Druckes auf, die parallel zur Atmung verliefen. Neben diesen Blutdruckschwankungen beobachteten andere Untersucher Schwankungen der Herzfrequenz mit ähnlichen Periodendauern. Eine genaue systematische Untersuchung solcher Blutdruckwellen wurde von KOEPCHEN durchgeführt und in einer Monographie "Die Blutdruckrhythmik" (54) 1962 dargestellt. Er beschreibt ausführlich, daß neben den festen Phasenbeziehungen zwischen den Blutdruckschwankungen und der Atmung auch Blutdruckschwankungen und Schwankungen der Herzfrequenz beobachtet werden können, die eine etwas schnellere oder eine etwas langsamere Frequenz als die Atmung haben können. Er deutet diese Beobachtungen als Ausdruck einer Eigenrhythmizität der Neurone, von denen die Herz- und Kreislaufsteuerung ausgeht. Diese Neurone können durch die im gleichen Areal liegenden Neuronennetze, in denen der Atemrhythmus entsteht, beeinflusst werden. Die Beeinflussung des Blutdruckrhythmus durch den Atemrhythmus ist nicht als "Irradiation", wie zuerst von FREDERICQ (35) beschrieben zu deuten, sondern folgt den von v. HÖLST (45, 46) dargestellten Gesetzmäßigkeiten der relativen Koordination. Das läßt den Schluß zu, daß es sich bei den kreislaufsteuernden, neuronalen Netzwerken um selbständige Oscillatoren handelt.

Diese Vorstellungen werden gestützt durch die Befunde, daß die Beeinflussung von Herzfrequenz und Sympathicusaktivität durch pressoreceptorische Afferenzen in der Expirationsphase größer ist als in der Inspirationsphase (62, 118, 120).

Die extracellulär abgeleitete Aktivität blutdruckabhängiger Neurone zeigt häufig rhythmische Aktivitätsschwankungen mit längeren Periodendauern als

der Pulsrhythmus (58, 64, 65, 66, 68).

1965 haben SCHEIBEL und SCHEIBEL (107, 108) Arbeiten publiziert, in denen sie rhythmische Schwankungen der Beeinflußbarkeit der Aktivität reticulärer Hirnstammneurone durch somatosensible periphere und corticale Reize beschreiben. Die Periodendauern dieser Rhythmen lagen bei 1 - 1,4 s, 15 - 30 s und 1 - 2 h. Die Autoren meinen, daß es sich bei diesen Rhythmen um endogene Rhythmen handelt. In zwei 1974 erschienenen Arbeiten berichteten PUIZILLOUT und TERNAUX (96, 97) über rhythmische Aktivitätsmuster von Hirnstammneuronen, die bei encéphale-isolé-Katzen abgeleitet worden waren, mit Periodendauern von 100 ms. Die rhythmischen Schwankungen der Neurone entsprachen in ihrer Frequenz der Alpha-Frequenz im EEG.

HUTTENLOCHER (52) beschreibt Entladungsmuster reticulärer Neurone mit Periodendauern von mehreren Sekunden. Die Untersuchungen von SCHEIBEL und HUTTENLOCHER wurden an Katzen durchgeführt, MacGREGOR, PRIETO-DIAZ, MILLER und GROVES fanden rhythmische Schwankungen reticulärer Neurone bei Ratten mit Periodendauern zwischen 0,6 und 1,3 s (81).

PUIZILLOUT und TERNAUX (96, 97) konnten durch elektrische Reizung des zentralen Teils der Vagusnerven Rhythmen provozieren. Aus der Tatsache, daß sich für diese Rhythmen keine Vorzugslokalisation finden ließ und sie in fast allen reticulären Strukturen gelegentlich auftraten, schlossen die Autoren auf ein generalisiertes Geschehen auf rhombencephaler Ebene und diskutierten einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Rhythmen und synchronisiertem, vago-aortal induziertem Schlaf.

III. METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 45 Hunden verschiedener Rassen und beiderlei Geschlechts mit Gewichten zwischen 12 und 15 kg durchgeführt. Die Ableitdauer der Neurone, die später durch automatische Auswertungen näher analysiert werden konnten, lag zwischen 1 und 3 h.

a) Narkose

Die Narkose wurde durch intravenöse Gabe einer Chloralose-Urethan-Lösung

vorgenommen. Die Initialdosis betrug 50 mg/kg Chloralose und 210 mg/kg Urethan. Drei Versuche wurden in Barbituratnarkose durchgeführt (Nembutal 25 mg/kg i.v. als Initialdosis). Die allgemein unbefriedigende Steuerbarkeit i.v. applizierter Narkosemittel über die Versuchsdauer von durchschnittlich 20 h mußte aus technischen Gründen in Kauf genommen werden.

b) Kontrolle und Registrierung der Atmung

Die Versuchstiere wurden intubiert und teilweise während der Präparation assistiert beatmet (Bird Respirator). Während der Ableitung atmeten die Tiere ohne Unterstützung. Bei experimentellen Eingriffen, die die periphere Atmung lähmten (Succinylcholin) wurde je nach Fragestellung entweder O_2 insuffliert oder mit einer Starling-Pumpe künstlich beatmet. Die Atembewegungen wurden über einen in den Interpleuralspalt vorgeschobenen Plastikkatheter, ein Statham-Druckelement und einen Hellige-Druckverstärker registriert. Blutgaswerte und Blut-pH wurden stichprobenartig mit Hilfe eines Astrup-Gerätes der Firma Radiometer Kopenhagen kontrolliert und, wenn notwendig, korrigiert.

c) Messung und experimentelle Veränderungen des arteriellen Blutdruckes

Die arteriellen Blutdruckwerte wurden kontinuierlich über einen in einer Femoralarterie vorgeschobenen, starren Polyäthylenkatheter, dessen Spitze im Arcus aortae lag, erfaßt und über ein Statham-Druckelement und einen Hellige-Druckverstärker registriert. Experimentelle Blutdruckwellen konnten durch einen über eine Femoralarterie in die Aorta vorgeschobenen Ballonkatheter der Firma United States Catheter and Instrument Corp. (Dotter-Lukas No. 1, Cat.No. 2261) erzeugt werden. Der aufblasbare Ballon lag immer etwas oberhalb der Abgänge der Nierenarterien. Durch Veränderung des Querschnittes der Aorta mit dem aufgeblasenen Ballon wurde eine Zunahme des arteriellen Druckes in den drucksensiblen Gebieten der thorakalen und cervicalen arteriellen Gefäße erreicht. Nach der Stauung kam es häufig zur Drucksenkung unter das Ausgangsniveau (64).

Während der ersten 20 Versuche wurde der Ballon mit einer Spritze von Hand, danach mit Hilfe einer druckluftgesteuerten Pumpe, die H. DANNENBERG (mechanische Werkstatt des Physiologischen Instituts der Freien Universität Berlin) konstruierte, gebläht.

Im Verlauf der Untersuchungen kam es darauf an, Blutdruckwellen mit konstanter Frequenz zu erzeugen. Das wurde durch den Zusatz einer Relais-schaltung, die sich mit einem Grass-Reizgerät steuern ließ, verwirklicht.

d) Elektrokardiogrammregistrierung

Die R-Zacke des EKG's sollte zur Ansteuerung der Zähl- oder Rechenvorgänge bei späteren Auswertverfahren benutzt werden. Es wurde deshalb nur eine Extremitätenableitung aufgezeichnet.

e) Elektroencephalogrammregistrierung

Mit der Ableitung repräsentativer corticaler Aktivität sollte auf die Problematik der Topologie corticaler Erregungsausbreitung nicht eingegangen werden. Was interessierte, waren die Veränderungen der Amplituden und Frequenzen im Sinne eines relativ höheren oder niedrigeren Synchronisationsgrades. Dazu wurden Elektroden (5 mm Stahlschrauben) nach Entfernung der Mm. temporales bilateralsymmetrisch zur Sagittalnaht etwa 2 mm tief in den knöchernen Schädel eingeschraubt. Die Ableitung erfolgte bipolar zwischen den parietalen und occipitalen Elektroden.

f) Ableitung der neuronalen Aktivität

Das präparative Vorgehen zur Freilegung des Rautenhirns von dorsal durch die Membrana atlanto-occipitalis hindurch ist eine häufig angewandte Methode (64) und soll hier nicht näher beschrieben werden. Die Technik der Elektrodenhalterung wurde ohne wesentliche Veränderungen der von H.P. KOEPCHEN und P. LANGHORST (57, 64) dafür entwickelten und ausführlich beschriebenen Methode nachgestaltet. Die extracelluläre Ableitung der Aktionspotentiale reticulärer Nervenzellen wurde mit 10 μ und 20 μ dicken, von N. STROH (Physiologisches Institut der Freien Universität Berlin) angefertigten Platinglaselektroden vorgenommen. Die abgeleitete, neuronale Aktivität wurde auf einem Oscillographenschirm sichtbar gemacht und parallel dazu über eine Verstärkereinrichtung mit Lautsprecher akustisch verfolgt, da erfahrungsgemäß das Ohr auf rhythmische Signale schnell reagiert.

Mit großer Sorgfalt wurde darauf geachtet, daß während der gesamten Ableitung ein und dasselbe Neuron registriert wurde. Als geeignete Prüfmethode hierfür hat sich das Übereinanderprojizieren der Aktionspotentiale mit Hilfe eines Speicherkathodenstrahloscillographen erwiesen. Bei schneller Zeit-

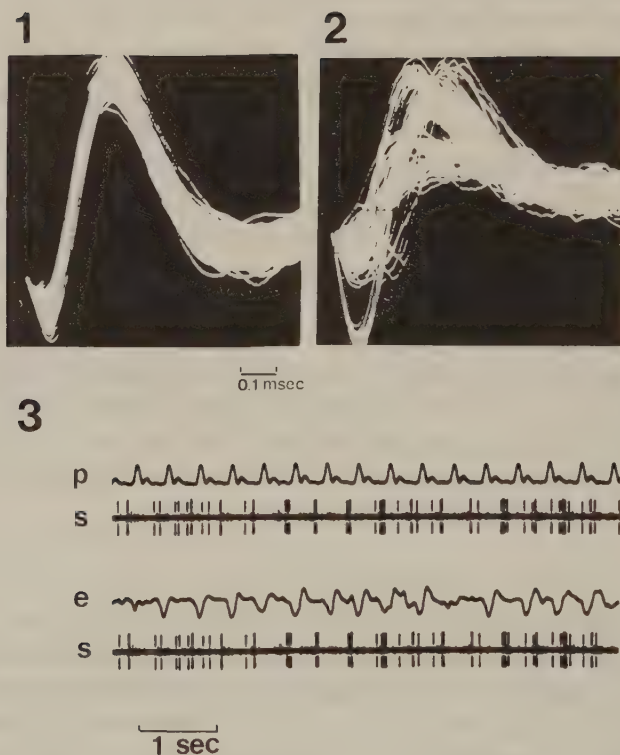


Abb. 1. 1 und 3 = Neuron Nr. 188. Beispiel für die Kontrolle der abgeleiteten, neuronalen Aktivität mit Hilfe eines Speicherkathodenstrahl-oscillographen (SKO). Mindestens 50 Aktionspotentiale wurden zu verschiedenen Zeiten einer Ableitung dadurch übereinander projiziert, daß die schnelle Zeitablenkung des SKO jeweils durch denselben Beginn der Impulse getriggert wurde. Teil 1 zeigt die Übereinanderprojektion von Aktionspotentialen eines Einzelneurons; Teil 2 die mehrerer, gleichzeitig derselben Elektrode abgeleiteter Neurone. In Teil 3 sind in der Zeile p = Pulswellen, in der Zeile e = EEG-Wellen und in den Zeilen s = Salven rhythmischer, neuronaler Entladungen als Filmregistrierung dargestellt. Zeitliche Beziehungen zwischen neuronalen Entladungssalven und sowohl Puls- als auch EEG-Wellen lassen sich herstellen.

ablenkung wurde der Strahl des Speicherkathodenstrahloszillographen durch jeweils denselben Beginn der einzelnen Impulse selbst getriggert. Nur wenn die übereinanderprojizierten Impulse immer gleiche Formen hatten, wie in Teil 1 der Abb. 1 dargestellt, wurden sie als Einzelzellaktivität definiert und unter dieser Vorstellung weitere Auswertungen vorgenommen. In den Fällen, in denen mit derselben Elektrode mehrere Neurone gleichzeitig abgeleitet wurden, kann man das auf dem Bild des Speicherkathodenstrahloszillographen deutlich erkennen (Teil 2 der Abb. 1). Eine mögliche zeitlich Zuordnung von salvenförmigen Impulsmustern der neuronalen Aktivität zur Herzfrequenz oder zu EEG-Wellen konnte mit Hilfe von Filmkontrollen erkannt werden. Teil 3 der Abb. 1 zeigt in der oberen Zeile neuronale Impulsmuster mit Beziehung zu den Pulswellen im arteriellen Blutdruck und in der unteren Zeile dasselbe Impulsmuster mit möglicher Zuordnung zu den gleichzeitig abgeleiteten Delta-Theta-Wellen im EEG.

g) Registriertechnik

Sämtliche, während des Versuches gemessenen Daten von arteriellem Blutdruck, EKG, Atmung, EEG und neuronalen Aktivitäten wurden mit einem 8-Kanal-Schreiber der Firma Schwarzer fortlaufend registriert. Die Direktregistrierung der Aktionspotentialfrequenzen war mit der von KOEPCHEN und HEINICH (56) 1964 beschriebenen Methode möglich. Parallel zur Registrierung mit dem Schwarzer-Direktschreiber wurden die Daten mit einem Tonbandgerät der Firma Bell & Howell, Typ Data Tape VR 3360, gespeichert. Durch eine fortlaufende, gleichzeitige Markierung von Schwarzerkurve und Tonband (Markierungsgeber konstruiert von den Ingenieuren PETSCH und NITERT, elektronische Werkstatt des Physiologischen Instituts der Freien Universität Berlin) konnten die zu den Direktregistrierungen gehörenden Tonbandstücke leicht und schnell wiedergefunden werden. Atmung, arterieller Blutdruck, EKG und EEG wurden amplitudenmoduliert, neuronale Aktivität frequenzmoduliert auf dem Tonband aufgezeichnet.

h) Durchtrennung beider Nn. vagi und beider Sinusnerven

Bei einigen Versuchen wurden beide Sinusnerven freipräpariert, durch elektrische Reizung identifiziert und ein dünner Faden um die Sinusnerven gelegt. Ebenso wurde um beide Nn. vagi ein dünner Faden vorsichtig herumgelegt.

Während der Ableitung neuronaler Aktivitäten konnten die Fäden fest gezogen werden und so die Nervenleitung irreversibel unterbrochen werden. Das war möglich, weil die Hunde während der Ableitung in einem Gestell hingen (64). Dadurch konnten im Verlauf der Experimente fast alle Körperteile des Hundes gut erreicht werden, ohne daß der Hund in eine andere Lage gebracht werden mußte und ohne daß die Elektroden im Gehirn verschoben wurden.

i) Histologische Kontrolle

Am Ende der Ableitungen wurde an der Elektrodenspitze ein Elektrokoagulationspunkt nach der Methode von MOLLICA, ROSSI und VENTURELLI (86) gesetzt.

Am Ende der Versuche wurden die Gehirne mit NaCl-Lösung von Blut freigespült und durch Formalininjektionen in die Carotiden fixiert. Nach der Fixierung in situ wurden die Stammhirne der Hunde herauspräpariert und die Medulla oblongata nach Einbettung in Paraffin geschnitten und mit einer Faserfärbung nach Weil gefärbt.

j) Auswerttechnik

Die Auswertung anhand der im Versuch aufgenommenen Direktregistrierungen ist aus folgenden Gründen nicht verlässlich: 1. Aus zeitlichen Gründen kann im laufenden Versuch häufig der Abgriff der Impulse, die zu normierten Impulsen umgewandelt und dann integriert werden und als Frequenzkurve aufgezeichnet werden, nicht sorgfältig genug kontrolliert werden. 2. Das Bild der Frequenzkurven der aufgezeichneten neuronalen Aktivitäten ist abhängig von der Wahl der Zeitkonstanten und der Frequenzbereiche des Integrations-einschubes. Wenn in einer neuronalen Aktivität rhythmische Schwankungen mit unterschiedlichen Frequenzbereichen gleichzeitig vorkommen, kann nur für einen Frequenzbereich die Wahl der Zeitkonstanten und der Frequenzbereiche optimal sein. 3. Mit Hilfe der maschinellen Datenauswertung können Aktivitätsmuster herausgefunden werden, die in der Direktregistrierung nicht ausreichend sicher erkannt werden können.

Die auf Band gespeicherten neuronalen Aktivitäten wurden deshalb während der Auswertung mehrfach auf den Schwarzer-Direktschreiber überspielt. Dabei wurde besonders darauf geachtet, ob die Frequenzschreibung auch der tat-

sächlich abgeleiteten Impulsfrequenz entsprach. Zu diesem Zweck wurden die abgeleiteten Impulse auf einem Kathodenstrahl-oscillographenschirm sichtbar gemacht und jeder einzelne Spike mit Hilfe eines Rauschaustastgerätes (konstruiert von den Ingenieuren PETSCH und NITERT, elektronische Werkstatt des Physiologischen Instituts der Freien Universität Berlin), abgegriffen und dann zu Normimpulsen umgeformt und über den Frequenzeinschub des Schwarzer-Polygraphen aufgezeichnet.

Besonders charakteristische neuronale Aktivitäten wurden dann mit elektronischen Rechnern näher analysiert.

Zur maschinellen Datenauswertung standen zwei Geräte zur Verfügung: 1. Ein Laborrechner DIDAC 4000 cx Typ Sa 44 der Firma Intertechnique; 2. ein PDP-15-Computer der Firma Digital Equipment Corporation.

Der Laborrechner wurde bei den Auswertungen der ersten Versuche dieser Versuchsreihe dazu verwendet, um die auf Tonband aufgezeichneten Daten analog digital zu wandeln. Die umgewandelten Daten konnten dann auf Lochstreifen ausgegeben und in den PDP-15-Computer zur weiteren Verarbeitung eingelesen werden. Gegen Ende der Versuchsreihe war es möglich, die Daten direkt vom Tonband in den PDP-15-Computer einzulesen.

Die dazu erforderlichen Programme wurden von Dipl.Ing. K.H. DITTBERNER und Dipl.Phys. H. CAMERER vom Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.

Zur weiteren Auswertung und zur Veranschaulichung der experimentell erhobenen Befunde wurden die vier Darstellungsformen: Power Spektrum, Autokorrelation, Intervallhistogramm und Kreuzkorrelation gewählt, auf deren mathematische Grundlagen hier nicht eingegangen werden soll, da es sich um bekannte Standardverfahren handelt (6, 18, 69, 110, 113, 114).

Zur Analog-Digitalwandlung der momentanen Spikefrequenz wurde ein Zeitraster mit Binweiten im Millisekundenbereich gewählt.

Die momentane Spikefrequenz wurde definiert als Anzahl der Spikes pro Bin dividiert durch die Binweite.

1. Power Spektrum

Zur Beantwortung der Frage, ob die abgeleiteten rhythmischen Aktivitätsmuster der reticulären Hirnstammneurone bestimmte Vorzugsfrequenzen haben, mußten Frequenzspektren angefertigt werden. Die Frequenzspektren konnten über das in Mathematik und Physik übliche Verfahren der Fourier-Transformation errechnet und als sogenannte Power Spektren dargestellt werden.

Aus der Lage der in diesen Spektren über den "Grundrausch" herausragenden Maxima zur Frequenzachse läßt sich die jeweils dominierende Frequenz des Gesamtrhythmus während der Auswertzeit ablesen.

Bei den abgeleiteten Rhythmen in den Aktivitätsmustern reticulärer Hirnstammneurone handelt es sich im allgemeinen nie um stationäre Sinusschwingungen, so daß meist keine einzelne Linie, sondern mehrere um ein Maximum gruppierte Linien und die Linien der jeweiligen Oberwellenfrequenzen im Power Spektrum zu sehen waren.

Die Angaben über Vorzugsfrequenzen beziehen sich in dieser Arbeit immer auf die Lage der Maxima zur Frequenzachse.

Die Ordinatenwerte der einzelnen Frequenzlinien entsprechen den quadrierten Amplitudenwerten der in dem jeweiligen Auswertstück vorkommenden Teilschwingungen.

Die Höhe der Frequenzlinienmaxima und die jeweils mittlere Spikefrequenz wurden zusätzlich als numerische Werte vom PDP-15-Computer ausgegeben.

2. Autokorrelation

Die Autokorrelationsfunktion ist mit dem Power Spektrum rechnerisch über die Fourier-Transformation verbunden, d.h. die Information, die in der einen Darstellungsform enthalten ist, muß auch in der anderen deutlich werden.

Die Darstellungsform der Autokorrelation ist deshalb zusätzlich gewählt worden, um damit die Stabilität von Frequenz und Amplitude der rhythmischen Ereignisse besser sichtbar zu machen

Ein annäherndes Maß für eine solche Stabilität ist die Schnelligkeit, mit der die Schwingungsamplituden während der Korrelationszeit in der Autokorrelationsfunktion abnehmen.

Aus Symmetriegründen wurde für den Ursprung der Ordinate der quadrierte Wert der in dem jeweiligen Auswertstück gemessenen mittleren Spikefrequenz gewählt.

3. Intervallhistogramm

Die Verteilung der Spikeabstände wurde durch Intervallhistogramme dargestellt. Für jeden zeitlichen Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Spikes wurde in dem betreffenden BIN des Zeitrasters der numerische Wert 1 eingetragen und im Falle gleicher Abstände aufsummiert. Die Bin-Weiten des Zeitrasters für die Intervallhistogramme betrugen immer 1 ms.

Die Höhe der einzelnen Ordinatenwerte entsprechen der relativen Häufigkeit, mit der die jeweiligen Spikeabstände in dem gewählten Auswertstück vorkommen. Den numerischen Wert der absoluten Häufigkeit erhält man durch Division der Ordinatenwerte durch die während der Auswertzeit gemessene Gesamtanzahl der Spikes.

4. Kreuzkorrelation

Häufig beobachtet man gleiche oder ähnliche Rhythmen wie in dem Entladungsverhalten reticulärer Hirnstammneurone auch in den peripheren Effektoren, wie Blutdruck, Atmung, Herzfrequenz und EEG. Zur Frage, ob diese Rhythmen miteinander gekoppelt sind, wurden Kreuzkorrelationen angefertigt.

Zur Auswertung der kurzzeitigen Rhythmen im Bereich zwischen 1 und 4 Hz wurden die in Frage kommenden Daten in 50 ms Teilschritten abgetastet.

Zur Kreuzkorrelation längerer Rhythmen mit Periodenlängen von mehreren Sekunden wurden die Teilschritte so gewählt, daß eine Teilschwingung mit mindestens 10 Meßpunkten abgetastet wurde. Die Meßpunkte wurden durch Flächenintegralbildung unter der Schwingung ermittelt. Dadurch erhält man den Mittelwert der Funktion während des Teilschrittes.

Für die Darstellung des Synchronisationsgrades des EEG's sind keine standardisierten Verfahren bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurde als Maß zur Errechnung des Synchronisationsgrades des EEG's die Integration der Amplituden oberhalb einer angenommenen Schwelle durchgeführt. Die Schwelle wurde so gewählt, daß die schnellen Frequenzen mit niedriger Amplitude unterhalb lagen und numerisch den Synchronisationsgrad 0 ergaben. Als schnelle Frequenzen mit niedriger Amplitude wurden alle Frequenzen, die schneller als die Delta-Theta-Wellen waren, definiert (9).

IV. ERGEBNISSE

a) Lage und Charakterisierung der abgeleiteten Neurone

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 215 Neurone aus der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes von Hunden abgeleitet und über längere Zeit registriert. Das Gebiet, aus dem die Neurone abgeleitet wurden, war aus technischen Gründen auf ein Areal, dessen rostrale Begrenzung 2 mm rostral, dessen caudale Begrenzung 5 mm caudal vom Obex lag, begrenzt. Für alle abgeleiteten Neurone wurde die Lage im histologischen Bild oder mit Hilfe eines Hirnstammmodells (64, 119) bestimmt. Von den 215 abgeleiteten Neuronen lagen 147 außerhalb der spezifischen Kerngruppen in der sogenannten unspezifischen *Reticularis*. Bei 111 Neuronen konnte die afferente Beeinflussbarkeit ihrer neuronalen Aktivität durch Afferenzen aus somatischen und/oder vegetativen Systemen nachgewiesen werden. Diese Neurone hatten multisensorielle Afferenzspektren mit von Neuron zu Neuron sich ändernden Afferenzmustern. 93 Neurone veränderten ihre Entladungsfrequenz während experimenteller arterieller Drucksteigerung. Dabei gelang es bei 15 Neuronen, die Beeinflussung ihres Entladungsverhaltens durch Afferenzen von vegetativen und somatischen Systemen zu zeigen. Bei 18 anderen Ableitungen konnten nur die Veränderungen der neuronalen Aktivität durch adäquate Reizung somatischer Systeme getestet und nachgewiesen werden. Bei 3 Neuronen konnte die Entladungsfrequenz bei wiederholter experimenteller Steigerung des arteriellen Druckes nicht mehr verändert werden. 63 Neurone verminderten ihre Entladungsfrequenz bei erhöhtem arteriellen Druck, und 27 Neurone entluden in den Phasen mit erhöhtem arteriellen Druck mit höherer Frequenz als vorher (64, 68).

Die spontanen Aktivitätsschwankungen solcher Neurone konnten meist über mehrere Stunden beobachtet und registriert werden. Auffällig am spontanen Entladungsverhalten der Neurone war, daß abwechselnd ausgeprägt rhythmische Entladungsmuster und dann mehr tonische Entladungsmuster beobachtet werden konnten. Ein regelmäßiger Wechsel zwischen den rhythmischen und den tonischen Entladungsphasen wurde nicht festgestellt.

Die rhythmischen Aktivitätsschwankungen der Neurone hatten folgende Vorzugsfrequenzbereiche:

1. Schnelle Rhythmen mit Frequenzen von 1 - 4 Schwingungen pro Sekunde;
2. mittelschnelle Rhythmen mit Frequenzen von 0,25 bis 0,125 Schwingungen pro Sekunde;
3. langsame Rhythmen mit Frequenzen von 0,06 bis 0,04 Schwingungen pro Sekunde.

Eine Vorzugslokalisation für Neurone mit bestimmten Rhythmen wurde nicht gefunden. Aus technischen Gründen wurden aber nur Neurone aus den mehr medial gelegenen Teilen der Medullahälften abgeleitet. Oft waren gleichzeitig rhythmische Schwankungen der Spontanaktivität in 2 oder sogar 3 der oben beschriebenen Frequenzbereiche zu beobachten. In der Abb. 2 kann man sehen, wie die langsame rhythmische Aktivitätsschwankung eines Neurons überlagert ist von mittelschnellen und hochfrequenten neuronalen Rhythmen.

b) Rhythmische Aktivitätsschwankungen reticulärer Neurone während ähnlicher rhythmischer Schwankungen in EEG, Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck und Atmung

1. Schnelle rhythmische Schwankungen der neuronalen Aktivität (1 - 4 Schwingungen pro Sekunde).

Bei der Beobachtung der Spontanaktivität reticulärer Neurone konnte häufiger eine Gruppierung der Aktionspotentiale zu Salven beobachtet werden. Die Frequenz der Salven schwankte zwischen 1 Salve pro Sekunde und 4 Salven in der Sekunde. Eine Salve enthielt 2 - 5 Einzelimpulse. Die Dauer solcher Gruppierungsphasen lag durchschnittlich bei 5 - 10 s. Verfolgte man das Entladungsverhalten des in Abb. 2 dargestellten Neurons über längere Zeit, so wiederholte sich das Auftreten und Verschwinden solcher rhythmischen

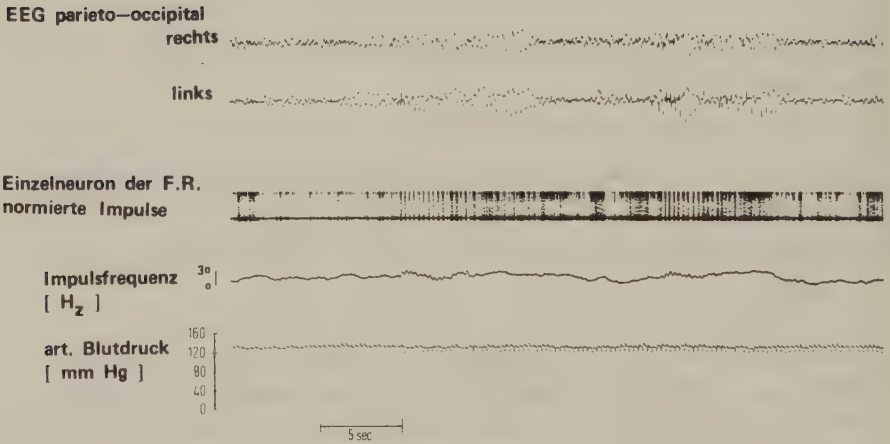
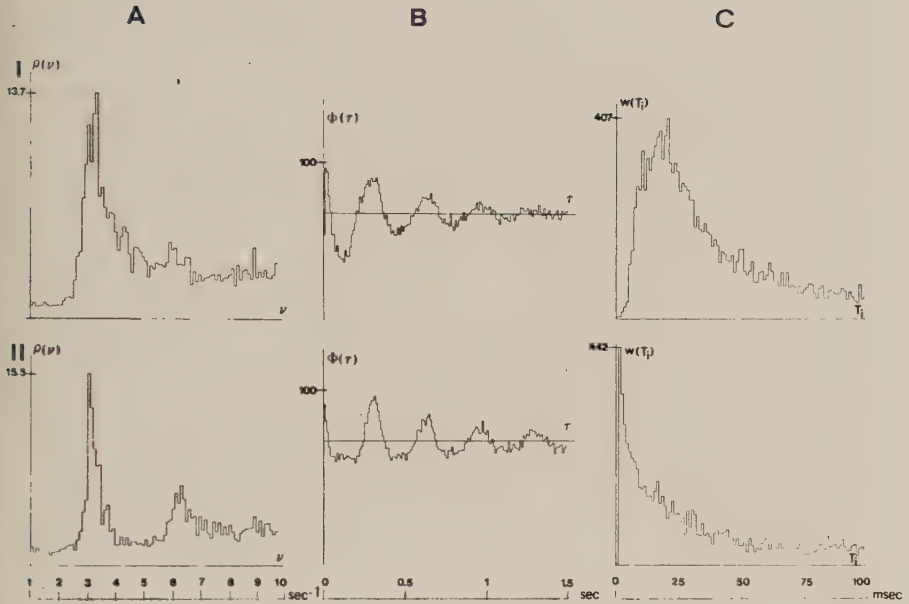


Abb. 2. Neuron Nr. 67.

Rhythmische Modulation der Entladungsfrequenz eines reticulären Hirnstammneurons zu Salven mit Periodendauern von 0,28 s. Während der gleichen Zeitabschnitte sind im EEG Delta-Theta-Spindeln zu beobachten.

Die schnellen rhythmischen Entladungsfrequenzschwankungen sind von mittelschnellen und langsamen Schwankungen der neuronalen Aktivität überlagert.

Gruppierungen in "unregelmäßigen" Abständen. Es fiel auf, daß meist kurz vor und während der Phasen der rhythmischen Gruppierung die mittlere Entladungsfrequenz abnahm. In der linken Bildhälfte der Abb. 4 kann man sehen, wie zunächst die Entladungsfrequenz des Einzelneurons abfällt und dann erst die Gruppierung zu Salven deutlich sichtbar wird.



4

Abb. 3. I = Neuron Nr. 188, II = Neuron Nr. 190.

Computerauswertung von zwei Neuronen mit schnellen, rhythmischen Entladungsmustern. Näheres siehe Text.

- | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------|
| A | Power Spektren der Neurone | 1 BIN = $0,1 \text{ ms}^{-1}$ |
| B | Autokorrelogramme der Neurone | 1 BIN = 10 ms |
| C | Intervallhistogramme der Neurone | 1 BIN = 1 ms |

Auswertzeit: 400 s

Mittlere Impulsfrequenz: Neuron I = 17 Impulse/s
Neuron II = 12 Impulse/s

In der Abb. 3 werden Power Spektren, Autokorrelogramme und Intervallhistogramme von 2 typischen Aktivitäten reticulärer Neurone mit schnellen rhythmischen Gruppierungen dargestellt. In der linken Bildhälfte zeigen die beiden Power Spektren der mit I und II bezeichneten neuronalen Aktivitätsmuster einen deutlichen Gipfel im Frequenzbereich zwischen 3 und 3,5 pro Sekunde. Beim Neuron II sind zusätzlich die Gipfel der Oberwellen zu erkennen. Das deutet darauf hin, daß die Entladungen nicht in einem sinusförmigen Rhythmus schwanken. Die beiden Autokorrelogramme zeigen eine Abnahme der Schwingungsamplitude über den kurzen Zeitraum von 1,5 s. Dieser schnelle Abfall ist deswegen zu erwarten, weil der Rhythmus nicht frequenzstabil ist und weil außerdem die Teilstücke, in denen der Rhythmus deutlich hervortritt, nur kurz sind. Die Autokorrelogramme sind im Teil B in der Mitte der Abb. 4 wiedergegeben, während im Teil C die Intervallhistogramme abgebildet sind. Aus der Darstellung der Intervallhistogramme ist die relative Häufigkeitsverteilung der Spikefolgeintervalle während der gesamten Auswertzeit sichtbar. Die Entladungsmuster der Neurone I und II stellen zwei typische Beispiele für das Entladungsverhalten reticulärer Neurone mit schnellem Rhythmus dar. In der neuronalen Aktivität des Neurons II, dieser Neuronentyp wurde sehr viel häufiger angetroffen, sieht man, daß die Abstände der Impulse ganz überwiegend zwischen 2 und 10 ms betragen. Bei dem Neuron I schwanken die Impulsabstände zwischen 10 und 30 ms. Diese Aktivitätsmuster wurden weniger oft beobachtet.

a) Beziehungen zwischen den schnellen, rhythmischen Entladungsmustern der Neurone, dem Delta-Theta-Rhythmus des EEG's und dem Pulsrhythmus

Gleichzeitig mit den Phasen der schnellen rhythmischen Entladungen der Reticularisneurone traten im EEG Delta-Theta-Spindeln auf. In der Abb. 2 ist die Originalregistrierung eines solchen Neurons zusammen mit 2 parieto-occipitalen EEG-Registrierungen und dem Blutdruck abgebildet. Auf dieser Abbildung ist im Abstand von etwa 15 s zweimal die neuronale Entladung zu Salven mit schnellen Frequenzen gruppiert. Parallel dazu treten im EEG Delta-Theta-Spindeln auf. Eine direkte zeitliche Beziehungen zwischen der Dauer dieser rhythmischen Entladung und der Dauer der corticalen Spindeln ist nicht festzustellen. Auffallend ist die Ähnlichkeit der Entladungsfrequenz des reticulären Neurons und der Intraspindelfrequenz (5) der EEG-Wellen.

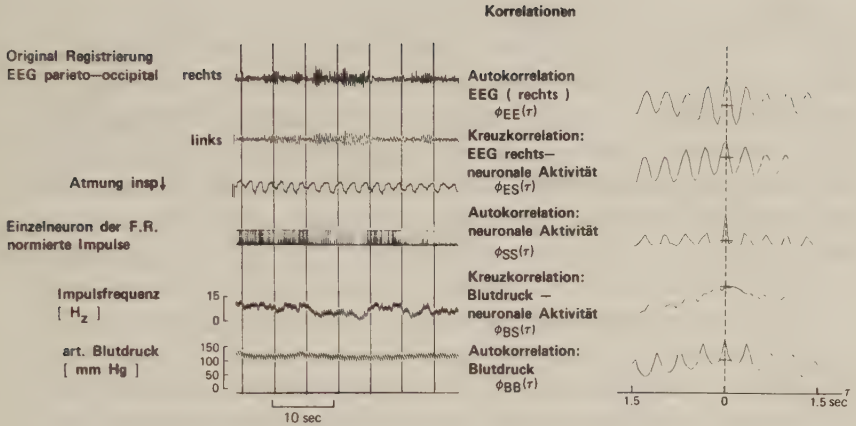


Abb. 4. Neuron Nr. 151

Entladungssalven eines reticulären Hirnstammneurons während Delta-Theta-Spindelaktivität in beiden parietooccipital abgeleiteten EEG-Registrierungen.

In dem Zeitabschnitt der Gruppierung der neuronalen Aktivität zu schnellen Entladungssalven hat die mittlere Entladungsfrequenz deutlich abgenommen.

Die Autokorrelogramme von EEG, neuronaler Aktivität und Pulswellen veranschaulichen deutlich die jeweiligen Rhythmen.

Die Kreuzkorrelogramme zeigen, daß gleiche rhythmische Schwankungen im EEG und in der neuronalen Aktivität vorhanden sind, während keine Korrelation zwischen neuronaler Aktivität und den Pulswellen besteht.

1 BIN = 50 ms.

Weil die Pulsfrequenz auch in einem ähnlichen Frequenzbereich liegt, ist eine eindeutige Zuordnung der neuronalen Salvenentladung entweder zu den EEG-Wellen oder zu den Pulswellen anhand der Originalregistrierung nicht möglich.

Deswegen wurden Kreuzkorrelationen zwischen der neuronalen Aktivität, den Delta-Theta-Wellen des EEG's und den Pulswellen angefertigt. Die Kreuzkorrelogramme sind auf der rechten Bildhälfte der Abb. 4 wiedergegeben. Im Kreuzkorrelogramm zwischen der rechten parietooccipitalen EEG-Registrierung und der neuronalen Aktivität zeigt sich eine deutlich ausgeprägte Korrelation. Dabei werden die schon in den Autokorrelogrammen vom EEG und von der neuronalen Aktivität erkennbaren, rhythmischen Schwankungen im Frequenzbereich von 3 - 4 Hz sichtbar. Die Kreuzkorrelation zwischen neuronaler Aktivität und Blutdruckwellen I. Ordnung in dieser Ableitung zeigt keine Beziehungen zwischen den Pulswellen und der neuronalen Aktivität.

Bei einigen anderen Neuronen, so z.B. in der Aktivität des Neurons Nr. 188, die in der Abb. 1, Teil 3 dargestellt ist, konnten in fotografischen Kontrollaufnahmen zeitliche Beziehungen zwischen den neuronalen Aktivitätsmustern und sowohl den Blutdruckwellen I. Ordnung als auch den Delta-Theta-Wellen des EEG's erkannt werden.

2. Mittelschnelle, rhythmische Entladungsschwankungen reticulärer Neurone (0,25 - 0,125 Schwingungen pro Sekunde).

Bei einigen Neuronen, bei denen die bisher beschriebenen schnellen Rhythmen in ihren Entladungsmustern nachzuweisen waren, sah man häufiger gleichzeitig rhythmische Aktivitätsschwankungen mit längeren Periodendauern um 6 s. Der Frequenzbereich, in dem dieser im folgenden als mittelschneller Rhythmus bezeichnete, neuronale Rhythmus zu beobachten war, lag zwischen 0,25 und 0,125 Schwingungen pro Sekunde. Die Periodendauern der rhythmischen Entladungsmuster schwankten bei den einzelnen Versuchstieren etwa um 30 %. Die Gründe für diese Schwankungsbreite wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht analysiert.

Das Verhältnis der Dauer der Phasen rhythmischer Entladung zur Dauer der Phasen tonischer Entladung schwankte von Versuchstier zu Versuchstier. Es

gab Versuchstiere, bei denen die mehr tonische Entladung durch einige Minuten dauernde Phasen rhythmischer Entladungen unterbrochen waren, während bei anderen Tieren die Phasen der mittelschnellen Entladungsmuster der Neurone sich über mehrere Stunden erstreckten.

- a) Beziehungen zwischen mittelschnellen, rhythmischen Entladungsmustern reticulärer Neurone und Veränderungen von arteriellem Blutdruck, Atmung und EEG

Bei dem Übergang der neuronalen Aktivität vom tonischen zum rhythmischen Entladungsmuster wurde in der Regel eine Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks sichtbar. Gleichzeitig konnte eine Abnahme der Atemfrequenz und Atemtiefe und eine Zunahme des Synchronisationsgrades des EEG's beobachtet werden.

Ein typisches Beispiel für ein solches Entladungsverhalten ist in der Abb. 5 gezeigt. Die tonische Aktivität dieses Neurons liegt bei einer mittleren Impulsfrequenz von 35 Impulsen pro Sekunde. Etwa 150 s nach Beginn der hier dargestellten Spontanaktivität nimmt die mittlere Entladungsfrequenz ab. Gleichzeitig ist eine deutliche Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks, der Atemfrequenz und der Atemtiefe und eine Zunahme des Synchronisationsgrades des EEG's zu beobachten. 60 s nach Beginn der Abnahme der neuronalen Aktivität kommt es zu einer Gruppierung der Impulse zu Salven. Der Abstand der Salvenanfänge beträgt etwa 4 s. Die Phase des zu Salven gruppierten rhythmischen Entladungsverhaltens dieses Neurons dauert etwa 35 s an. Danach steigt die mittlere Entladungsfrequenz wieder an. Parallel dazu steigt der mittlere arterielle Blutdruck an und nehmen Atemfrequenz und Atemtiefe zu, während der Synchronisationsgrad des EEG's abnimmt. Die Parallelität zwischen den Phasen rhythmischer Gruppierung der neuronalen Aktivität und Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks sowie Abnahme von Atemfrequenz und Atemtiefe war bei allen Neuronen, die mittelschnelle Entladungsrhythmen hatten, zu beobachten. Weniger regelmäßig konnte eine Zunahme des Synchronisationsgrades des EEG's in den Phasen der neuronalen Gruppierungen zu Salven mit Periodendauern zwischen 4 und 8 s beobachtet werden.

Spontanrhythmische Aktivität eines retikulären Einzelneurons (Nr. 164)

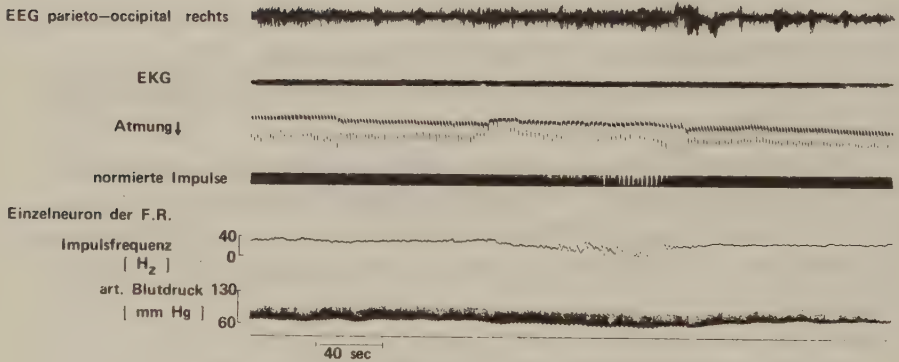


Abb. 5. Neuron Nr. 164

Spontanrhythmische Aktivität des reticulären Einzelneurons.

Gleichzeitig mit der Abnahme der mittleren Entladungsfrequenz des Neurons nimmt der arterielle Blutdruck und auch die Atemfrequenz ab, während der Synchronisationsgrad des EEG's ansteigt. Nach Abnahme der mittleren Entladungsfrequenz kommt es zu salvenförmigen Gruppierungen der neuronalen Entladung mit Periodendauern von ca. 4 s.

In der Abb. 6 ist ein Ausschnitt aus einer etwa 90 Minuten dauernden Phase mit vorwiegend rhythmischen Entladungsmustern mit Periodendauern von etwa 6 s wiedergegeben. Auch hier sieht man wieder die Zunahme des arteriellen Blutdrucks, der Atemfrequenz und der Atemtiefe während der kurzen zweimaligen Wechsel zu mehr tonischer Aktivität. Eine Verstärkung des Synchronisationsgrades des EEG's in den Phasen der rhythmischen, neuronalen Aktivität ist auf dieser Abbildung nicht zu erkennen.

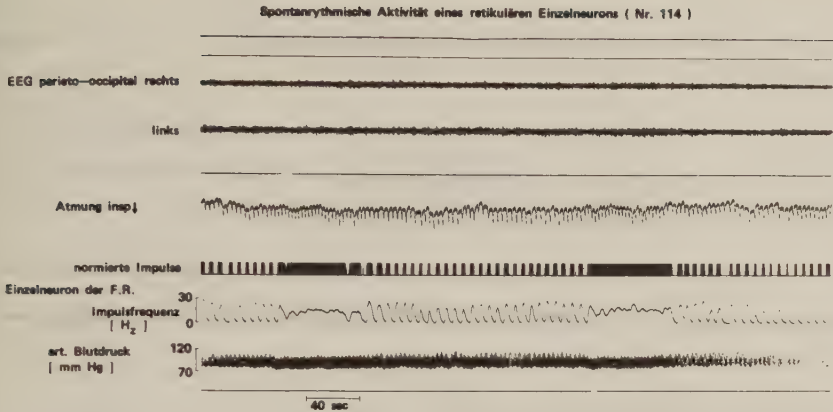


Abb. 6. Neuron Nr. 114

Spontanrhythmische Aktivitätsschwankungen eines reticulären Einzelneurons.

Die Phasen salvenförmiger, rhythmischer Entladungen mit Periodendauern von etwa 6 s werden von kurzzeitigen Phasen tonischer Aktivität unterbrochen. In den Phasen der tonischen Entladung steigt der arterielle Blutdruck langsam an, und die Atemfrequenz nimmt zu.

Einen weiteren Ausschnitt der Originalregistrierung desselben Neurons etwa 15 Minuten nach der Registrierung, die in Abb. 6 wiedergegeben wird, zeigt die Abb. 7. In der ganzen Zeit, die der Abb. 7 dargestellt wird, entlädt das Neuron Salven, die eine Periodendauer von 6 s haben.

Die Periodendauern der Salven der neuronalen Aktivität in der Abb. 7 nehmen langsam zu und haben ihren größten Wert in den Abschnitten der Registrierung, in denen im arteriellen Blutdruck Blutdruckwellen III. Ordnung erscheinen. Die Periodendauern der Blutdruckwellen betragen 18 - 20 s. Zusammen mit der Zunahme der Periodendauern verkürzen sich die Pausen zwischen Entladungssalven, die dann bei der 2., 3. und 4. Blutdruckwelle immer mehr verschwinden. Mit einer zeitlichen Verzögerung von etwa 20 s nach Beginn der 1. Blutdruckwelle synchronisiert sich die EEG-Aktivität, und es erscheinen jetzt im EEG hochamplitudige Delta-Theta-Spindeln. Während der verlängerten Salvenentladung des reticulären Neurons nimmt in diesem Beispiel die Atemfre-

quenz zu, und eine Verschiebung der Atemmittellage in Richtung auf Inspiration wird deutlich.

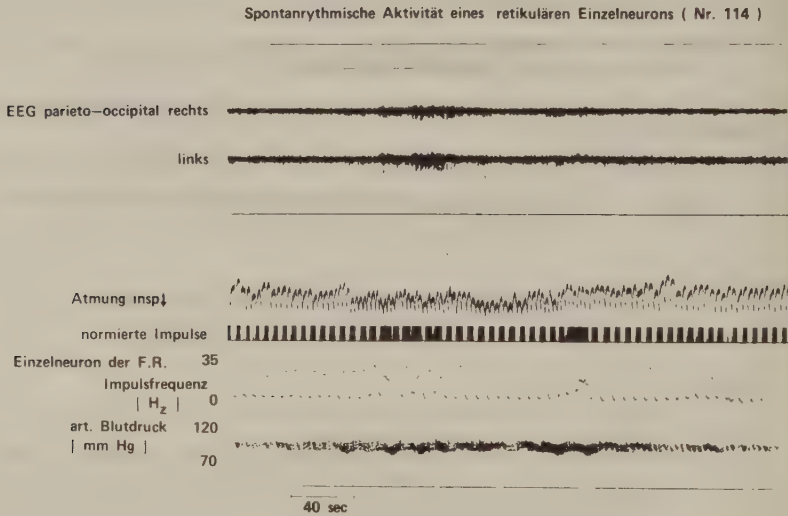


Abb. 7. Neuron Nr. 114

Änderungen der spontanrhythmischen Aktivitätsschwankungen eines retikulären Einzelneurons.

Mit Zunahme der Periodendauern und Abnahme der Pausen zwischen den Salven in der neuronalen Aktivität werden gleichzeitig arterielle Blutdruckwellen III. Ordnung sichtbar, und die Atemmittellage verschiebt sich in Richtung Inspiration. Etwa 40 s später nimmt der Synchronisationsgrad des EEG's deutlich zu.

Weil bei allen Neuronen mit mittelschnellem, rhythmischem Entladungsmuster in den Phasen des rhythmischen Entladungsverhaltens der mittlere arterielle Blutdruck ebenso abfiel wie die Atemfrequenz, kann vermutet werden, daß immer mehrere Neurone der *Formatio reticularis* gleichzeitig rhythmisch tätig sein müssen.

Deswegen wurde versucht, gleichzeitig aus der rechten und linken Medullahälfte neuronale Aktivität abzuleiten. Bei 3 Neuronen gelang es, parallel von zwei Stellen der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes reticulä-

Spontanrhythmische Aktivität
retikulärer Neurone (Nr. 148 + 149)

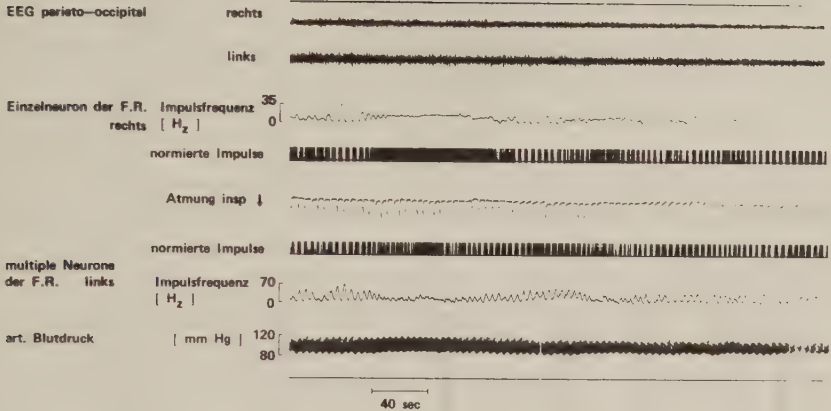


Abb. 8. Neurone Nr. 148 und 149.

Gleichzeitige Ableitung der Aktivität eines Einzelneurons aus der rechten Hirnstammhälfte und der Aktivität multipler Neurone aus der linken Hirnstammhälfte. In beiden neuronalen Aktivitäten sind rhythmische Schwankungen mit Periodendauern von 4 bis 5 s zu sehen, die von tonischen Entladungsmustern unterbrochen werden. In den Phasen der mehr tonischen, neuronalen Entladung sieht man eine Zunahme von arteriellem Blutdruck und Atemfrequenz, während die Abnahme des Synchronisationsgrades des EEG's nicht so deutlich ausgeprägt ist. Es bestehen keine festen, zeitlichen Beziehungen zwischen dem Beginn der Inspiration und dem Beginn der neuronalen Aktivitäten.

re Neurone abzuleiten.

Bei allen drei Versuchen konnte immer, wenn die neuronale Aktivität rhythmisch gruppiert war, diese rhythmische Gruppierung in beiden Ableitungen festgestellt werden. In der Abb. 8 ist ein Ausschnitt aus der Originalregistrierung während einer ca. 1-stündigen Phase rhythmischen Entladungsverhaltens eines retikulären Einzelneurons und dem mehrerer Neurone dargestellt. Der Übergang von tonischer zu rhythmischer Entladung vollzog sich

Originalregistrierung

rechts

EEG parieto-occipital

links

Einzelneuron der F.R. 35

(S₂)

rechts

Impulsfrequenz

[H_Z]

normierte Impulse

Atmung inspl ↓

multiple Aktivität der F.R.

(S₁)

links

normierte Impulse

Impulsfrequenz

[H_Z]

70 35 0

art. Blutdruck 120

[mm Hg]

80

Abb. 9. Neurone Nr. 148 und 149.

Linke Bildhälfte: Vgl. Abb. 8.

In der ersten Reihe ist die Autokorrelation der neuronalen Aktivität des Einzelneurons, darunter die

der multiplen Aktivitäten und darunter die Kreuzkorrelation zwischen neuronaler Aktivität des Einzel-

neurons und Mehrfachableitung dargestellt.

1 BIN = 250 ms

Korrelationen

$\phi S_1 S_1(\tau)$

$\phi S_2 S_2(\tau)$

$\phi S_1 S_2(\tau)$

-60 -30 0 30 60 sec

40 sec

bei beiden abgeleiteten neuronalen Aktivitäten qualitativ gleich. In beiden neuronalen Aktivitäten nahm zunächst die mittlere Entladungsfrequenz langsam ab, danach erschienen rhythmische Salven. Die Ableitungen wurden in unterschiedlichen Arealen der *Formatio reticularis* des Hirnstammes vorgenommen. Auch in Abb. 8 sieht man wieder ein Ansteigen des arteriellen Blutdruckes, der Atemfrequenz und der Atemtiefe beim Übergang von rhythmischer zu tonischer Aktivität. Eine Veränderung des Synchronisationsgrades des EEG's ist nicht zu erkennen.

Bei diesem Versuch mit Doppelableitungen fallen die Gipfel des Einzelneurons zusammen mit den Tälern der multiplen Aktivität. Das wird besonders deutlich in dem Kreuzkorrelogramm beider neuronaler Aktivitäten der Abb. 8, das in der rechten Bildhälfte der Abb. 9 zu sehen ist. In den oberen Zeilen der rechten Bildhälfte sind die Autokorrelogramme der beiden neuronalen Aktivitäten wiedergegeben und in der unteren Zeile des Kreuzkorrelogramms zwischen beiden neuronalen Aktivitäten.

Der Entladungsrhythmus der in Abb. 8 und 9 dargestellten Neurone ist dem Atemrhythmus ähnlich, aber die Phasenbeziehungen zwischen Beginn einer Salve und dem Beginn der Expiration bzw. Beginn der Inspiration wechseln von Salve zu Salve. Die Kreuzkorrelationsfunktion beider neuronaler Impulsgruppierungen zeigt im Koordinatenursprung einen negativen Wert. Dieses Ergebnis der Kreuzkorrelation erhält man, wenn die Schwingungen zweier Rhythmen genau gegenphasisch zueinander auftreten. Bei den hier dargestellten Neuronen sind die Frequenzen in der rhythmischen Aufeinanderfolge ihrer Entladungssalven annähernd gleich, die einzelnen Schwingungen jedoch laufen genau entgegengesetzt zueinander.

b) Abhängigkeit der mittelschnellen, rhythmischen Entladungsmuster von dem verwendeten Narkosemittel

In einigen Versuchen wurde anstelle der allgemein benutzten Urethan-Chloralose-Narkose Pentobarbital als Anästhetikum verwendet. In der Abb. 10 ist ein Beispiel für das Auftreten mittelschneller, rhythmischer, neuronaler Aktivitätsschwankungen während eines Versuchs unter Barbituratnarkose gezeigt. Auch bei diesem Neuron konnten ähnliche rhythmische Entladungsschwankungen wie in den Versuchen in Chloralose-Urethan-Narkose nachgewiesen werden.

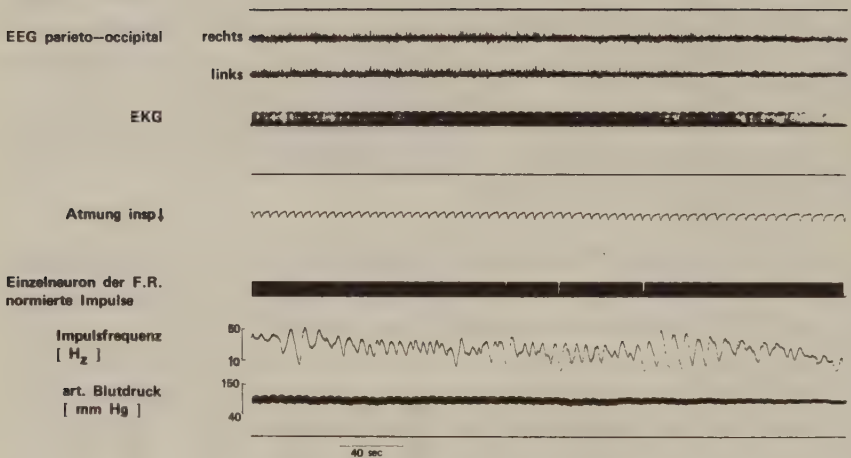


Abb. 10. Neuron Nr. 180

Spontanrhythmische Aktivitätsschwankungen eines reticulären Einzelneurons während Barbituratnarkose.

c) Durch experimentelle Eingriffe ausgelöste, mittelschnelle Entladungsrhythmen der reticulären Neurone

Weil beim Übergang von tonischen zu phasischen Entladungsmustern immer eine Abnahme der mittleren Entladungsfrequenz der neuronalen Aktivität zu beobachten war, wurde versucht, durch experimentelle Eingriffe, durch die die mittlere Entladungsfrequenz vermindert werden konnte, solche rhythmischen Entladungsschwankungen zu provozieren. Das gelang durch zwei experimentelle Eingriffe: 1. Durch eine Steigerung der pressoreceptorischen Afferenzen zu den Neuronen der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes und 2. durch eine Verstärkung der Narkosetiefe beim Versuchstier.

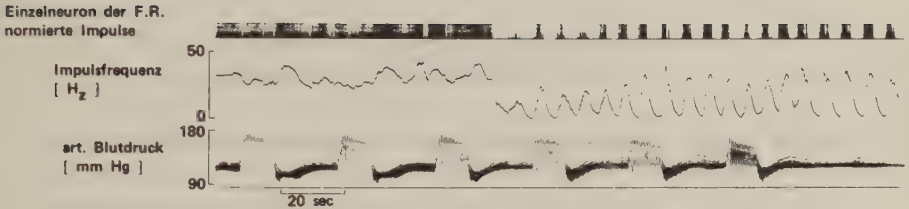


Abb. 11. Neuron Nr. 67 (s. auch Abb. 2)

Veränderung des Entladungsmusters eines reticulären Einzelneurons während veränderter, pressoreceptorischer Aktivität. Durch experimentelle Blutdruckwellen wird die mittlere Entladungsfrequenz des Neurons gesenkt. Danach kommt es zu salvenförmigen Entladungen mit Periodendauern von 6 s. In den Phasen der salvenförmigen Entladungen können die experimentellen Blutdruckwellen das Entladungsverhalten des Neurons nicht mehr sichtbar verändern.

1. Steigerung der pressoreceptorischen Aktivität

In der Abb. 11 ist das Entladungsverhalten eines reticulären Einzelneurons dargestellt. Bei diesem Versuch wurden experimentelle Blutdruckschwankungen dadurch erzeugt, daß ein Ballon, der in der Aorta descendens cranial vom Abgang der Nierenarterien lag, rhythmisch aufgeblasen wurde und dadurch jeweils der arterielle Druck im Arcus aortae oberhalb des Ballons gesteigert und wieder gesenkt werden konnte. Es wird in der Abb. 11 deutlich, daß es durch die ersten drei Blutdrucksteigerungen zunächst zu einer Abnahme der neuronalen Aktivität auf dem Gipfel der jeweiligen, experimentellen Blutdruckwelle kommt; nach den experimentellen Blutdruckwellen steigt die neuronale Aktivität jedesmal wieder an. In der Zeit zwischen der 3. und 4. experimentellen Blutdruckwelle nimmt die mittlere Entladungsfrequenz deutlich ab, und die neuronale Aktivität geht in ein rhythmisches Entladungsverhalten über. Die Periodendauern des Rhythmus betragen 6 - 7 s. In der

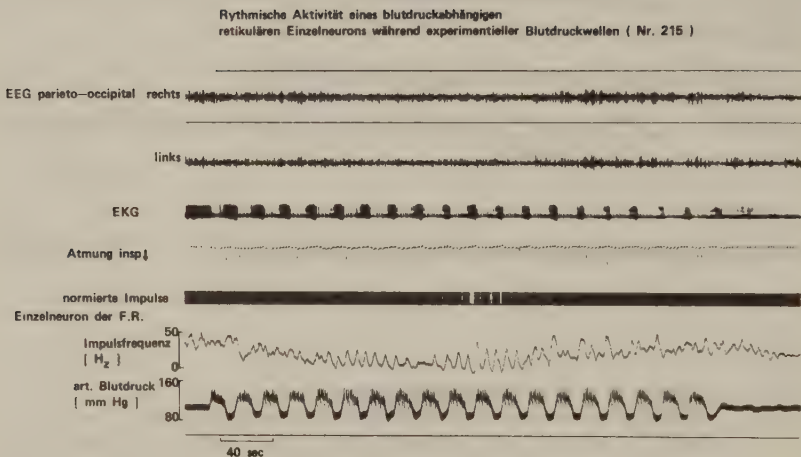


Abb. 12. Neuron Nr. 215

Veränderung des Entladungsverhaltens eines reticulären Einzelneurons während experimentell erzeugter Blutdruckwellen. Durch die arteriellen Blutdruckwellen mit Periodendauern von 20 s kommt es zur Abnahme der mittleren Entladungsfrequenz. Danach treten rhythmische Schwankungen der neuronalen Aktivität mit Periodendauern von 6 bis 7 s auf. Während der rhythmischen Entladungsmuster nimmt die Atemfrequenz ab. Anschließend nimmt trotz gleichbleibender, experimenteller Blutdruckwellen die mittlere Entladungsfrequenz des Neurons wieder zu und die rhythmische Gruppierung wird weniger deutlich.

Abb. 12 wird das Entladungsverhalten eines anderen reticulären Neurons während experimenteller Steigerung der pressoreceptorischen Afferenzen gezeigt. Bei diesem Versuch wurde der in der Aorta descendens liegende Ballonkatheter durch eine extern steuerbare Druckluftpumpe sinusförmig gebläht. Auf diese Weise konnten experimentelle Blutdruckwellen mit vorgegebenen Periodendauern, in diesem Fall von 20 s, erzeugt werden. Das Neuron, das in der Abb. 12 dargestellt wird, zeigt während der experimentellen Blutdruckwellen eine annähernd gleichmäßige Abnahme der mittleren Entla-

dungsfrequenz. In der Frequenzkurve kann man sehen, daß kurz nach Beginn der experimentellen Blutdrucksteigerung die neuronale Aktivität abnimmt, während sie in den Phasen der Blutdrucktäler etwas steigt. Etwa nach der 5. experimentellen Blutdruckwelle ist die mittlere Entladungsfrequenz ungefähr auf 10 Impulse pro Sekunde abgesunken. Zu diesem Zeitpunkt wird eine deutlich rhythmische Modulation der neuronalen Aktivität, die in ein teilweise salvenförmiges Entladungsmuster übergeht, sichtbar. Die Periodendauern des neuronalen Entladungsrythmus betragen 6 - 7 s. Gleichzeitig mit der Abnahme der mittleren Entladungsfrequenz kann man eine Abnahme der Atemfrequenz beobachten, wobei die Abnahme der Atemfrequenz besonders deutlich in der Anfangsphase der rhythmischen Gruppierung der neuronalen Aktivität ausgeprägt ist. Auf der rechten Bildhälfte nimmt die mittlere Entladungsfrequenz des Neurons ohne erkennbare äußere Einwirkung wieder zu. Zu diesem Zeitpunkt ist die rhythmische Gruppierung zum mittelschnellen, reticulären Rhythmus nicht mehr deutlich. Man kann jetzt aber die Zunahme der Entladungsfrequenz parallel zu den Tälern der experimentellen Blutdruckwellen wieder erkennen.

2. Verstärkung der Narkosetiefe

Ein Beispiel für ein Neuron, dessen mittlere Entladungsfrequenz durch Vertiefung der Narkose vermindert werden konnte, ist in der Abb. 13 zu sehen. In diesem Versuch wurde die Narkose durch einmalige zusätzliche Injektion von 85 mg Chloralose und 200 mg Urethan vertieft. Nach etwa 5 s nimmt zunächst die neuronale Entladungsfrequenz ab. Parallel hierzu vermindern sich die Atemfrequenz und die Atemtiefe, die Herzfrequenz wird langsamer, und der arterielle Mitteldruck nimmt ab. Nach etwa 30 s sind eine deutliche Zunahme des Synchronisationsgrades des EEG's und eine rhythmische Gruppierung der neuronalen Aktivität zum mittelschnellen Rhythmus zu beobachten. Die Amplituden des Entladungsmusters werden spindelförmig größer und kleiner. Während der rhythmischen Entladung, die in Abb. 14 genauer analysiert ist, liegen die Periodendauern zwischen 3,8 und 4,2 s.

Die mittlere Bildhälfte der Abb. 13 zeigt die neuronale Aktivität desselben Neurons einige Minuten nach der Injektion. Jetzt sieht man, daß die Phasen rhythmischer Entladung von kurzen Stücken mehr tonischer Entladung unterbrochen werden. In der Phase der rhythmischen Gruppierung fällt der Blutdruck ab, während der mehr tonischen Entladung des Neurons steigt er wie-

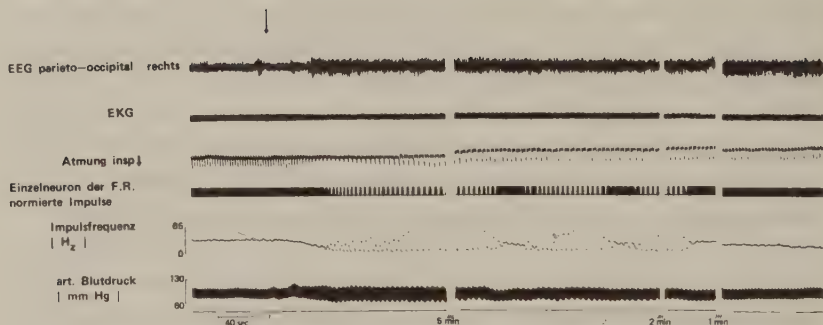


Abb. 13. Neuron Nr. 164

Veränderung des Entladungsverhaltens eines reticulären Einzelneurons durch Vertiefung der Chloralose-Urethan-Narkose. Der Zeitpunkt der Injektion des Narkosemittels ist am oberen Bildrand durch einen Pfeil gekennzeichnet. Nach der Injektion nimmt die mittlere Entladungsfrequenz ab, und das Neuron beginnt, in Salven mit Periodendauern von 4 s zu entladen. Während der rhythmischen Entladungsphase nehmen der arterielle Mitteldruck und die Atemfrequenz ab. Gleichzeitig nimmt der Synchronisationsgrad des EEG's zu. Die Gesamtdauer der rhythmischen Entladungsphase beträgt etwa 11 min und wird nur von wenigen, etwa 10 bis 20 s dauernden Phasen tonischer Aktivität unterbrochen. Danach entlädt das Neuron wieder tonisch. Der hohe Synchronisationsgrad des EEG's bleibt noch etwa 1 Stunde bestehen.

der an, und es treten zwei Blutdruckwellen III. Ordnung auf (vgl. Neuron Nr. 140, Abb. 7). Gleichzeitig ist auch die Atemfrequenz gesteigert. Die Phase des rhythmischen Entladungsmusters, die durch die Injektion der oben angegebenen Dosis Chloralose-Urethan-Lösung eingeleitet wurde, dauerte etwa 11 Minuten. Danach war das Entladungsmuster des Neurons wieder tonisch. Der Synchronisationsgrad des EEG's blieb jedoch noch etwa 1 Stunde deutlich erhöht.

In anderen Versuchen konnten Phasen rhythmischen Entladungsverhaltens der Neurone bis zu einer Stunde andauern. Das Auftreten solcher rhythmischen, mittelschnellen Entladungsmuster war unabhängig davon, ob den Versuchstieren Chloralose- oder Barbituratnarkose gegeben worden war. Es wurde aber beobachtet, daß bei tiefer Narkose solche rhythmischen Schwankungen besonders häufig und besonders lange auftraten.

d) Analyse der mittelschnellen, rhythmischen Entladungsmuster mit Hilfe automatischer Auswertmethoden

Die Abb. 14 zeigt mit Hilfe der Darstellung von Power Spektren (A), Autokorrelogrammen (B) und Intervallhistogrammen (C) einige typische Merkmale des Entladungsverhaltens während der tonischen und während der rhythmischen Entladungsphasen. Das gesamte Auswertstück ist 1500 s lang. Es wurde in 15 aufeinanderfolgende Teilstücke von jeweils 100 s Länge unterteilt. Die einzelnen Teilstücke sind mit den Zahlen 1 bis 15 am linken Bildrand gekennzeichnet. Während der ersten 500 s entlädt das Neuron überwiegend tonisch. Für diesen Zeitraum wurde auf die Darstellung der Power Spektren und der Autokorrelogramme verzichtet. Die Intervallhistogramme lassen erkennen, daß in den ersten 500 s eine gleichförmige Verteilung der Spikefolgeintervalle um ein Häufigkeitsmaximum bei 30 ms zu sehen ist. Während der nächsten 100 s (Teilstück 6) erscheinen im Power Spektrum mehrere kleine Gipfel im Frequenzbereich zwischen $0,25$ und $0,4 \text{ s}^{-1}$. Dieser Zeitabschnitt gibt den in der Frequenzkurve der Abb. 13 sichtbaren Übergang von tonischer zu rhythmischer Entladung mit Abnahme der mittleren Entladungsfrequenz wieder. Im Intervallhistogramm sieht man zu diesem Zeitpunkt eine Abnahme der Gesamtfläche, was der Abnahme der mittleren Impulsfrequenz während dieses Zeitraums entspricht. Im weiteren Verlauf (7 und 8) kommt es zu einer zunehmenden Stabilisierung des neuronalen Rhythmus. Anhand der einzelnen Linie im Power Spektrum sowie der fast gleichbleibenden Amplitude des Autokorrelogramms des daran anschließenden Auswertstückes (Teilstück 9) ist deutlich zu erkennen, daß jetzt der neuronale Rhythmus eine konstante Frequenz von $0,25 \text{ s}^{-1}$ hat. Die häufigsten Spikefolgeintervalle sind jetzt um ein Maximum bei 17 ms gruppiert, während die vorher längeren Impulsintervalle (Teilstücke 1 - 5) im Intervallhistogramm nicht mehr erscheinen. In den nächsten Teilstücken (10 und 11) wird der Rhythmus langsam wieder instabiler, das Intervallhistogramm zeigt jetzt eine zunehmende Tendenz zu

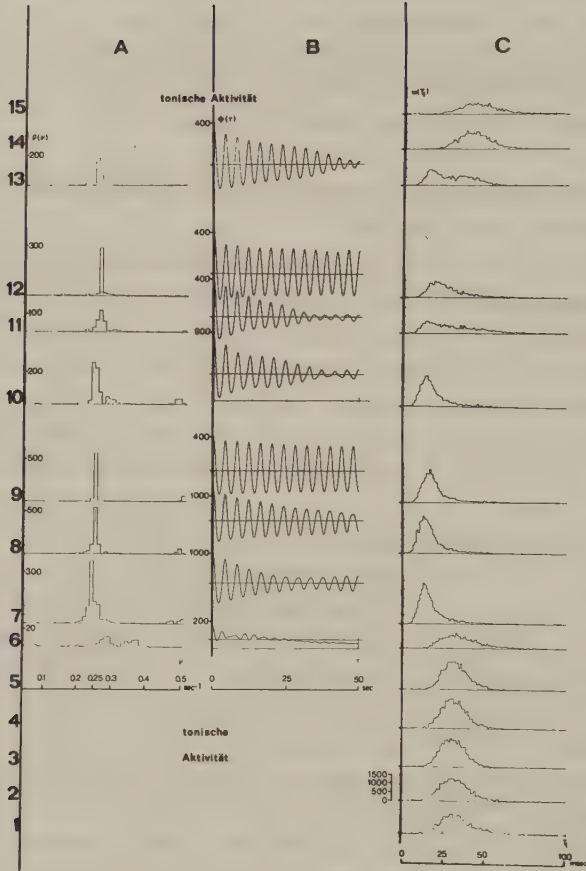


Abb. 14. Neuron Nr. 164

Computerauswertung eines reticulären Einzelneurons mit mittelschneller, rhythmischer Aktivität.

- A Power Spektren des Neurons 1 BIN = $0,01 \text{ s}^{-1}$
- B Autokorrelogramme des Neurons 1 BIN = 100 ms
- C Intervallhistogramme des Neurons 1 BIN = 1 ms

Auswertzeit: 1500 s. Die gesamte Registrierzeit ist in Teilstücke von 100 s zerlegt und von 1 bis 15 von unten nach oben fortlaufend numeriert. Näheres siehe Text.

längeren Impulsabständen. Im Teilstück 12 ist der Rhythmus wieder ähnlich stabil wie im Teilstück 9. Jetzt allerdings mit einer etwas schnelleren Frequenz. Danach "zerfällt" der Rhythmus langsam, das Intervallhistogramm hat jetzt einen Doppelgipfel (Teilstück 13). Ein Gipfel entspricht den Impulsabständen während des rhythmischen Entladungsmusters und der zweite Gipfel etwa den Impulsabständen während der mehr tonischen Entladungsphasen.

Für die Teilstücke 14 und 15 sind wieder nur die Intervallhistogramme abgebildet, weil für die tonische Daueraktivität das Autokorrelogramm und das Power Spektrum keine weitere Information liefert. Die Impulsabstände in den Phasen 14 - 15 sind, verglichen mit denen der Teilstücke 1 - 5, etwas länger.

Beim Vergleich der einzelnen Intervallhistogramme untereinander fällt auf, daß einige (3 - 5 und 7 - 10) um verschiedene Maxima verteilt, sonst jedoch beinahe flächengleich sind. Das kann als Hinweis dafür angesehen werden, daß die während der jeweils konstanten Teilzeiten von 100 s gezählten Gesamtpulse gleich sind. Daraus kann man schließen, daß die Zahl der Impulse in den Phasen rhythmischer Entladung etwa gleich der Zahl der Impulse in den Phasen der tonischen Entladung ist.

Die Beziehungen zwischen Mittelfrequenz des Neurons Nr. 164 (Abb. 13 und 14) und den Amplitudenschwankungen seiner Entladungsfrequenz während tonischem und rhythmischem Entladungsmuster sollen anhand der graphischen Darstellung der Abb. 15 analysiert werden.

Im Teil A dieses Bildes bedeutet die durchgezogene Linie die mittlere Entladungsfrequenz, die zwischen 13 und 32 Impulsen pro Sekunde schwankt. Die gepunktete Linie gibt die Höhe der Amplitude im Power Spektrum wieder. Man sieht daran, daß in den Phasen der tonischen Entladung die mittlere Entladungsfrequenz sehr hoch ist, während die Amplitudenhöhe des mittelschnellen reticulären Entladungsrhythmus an dieser Stelle gleich 0 ist. Nach der Injektion von Chloralose-Urethan, die zum Zeitpunkt des Pfeiles erfolgte, nimmt die mittlere Entladungsfrequenz stark ab, die Amplitudenhöhe des Entladungsrhythmus nimmt aber zu. Ungefähr nach 10 Minuten fällt die Amplitudenhöhe des Entladungsrhythmus wieder ab, während die mittlere Entladungsfrequenz ansteigt.

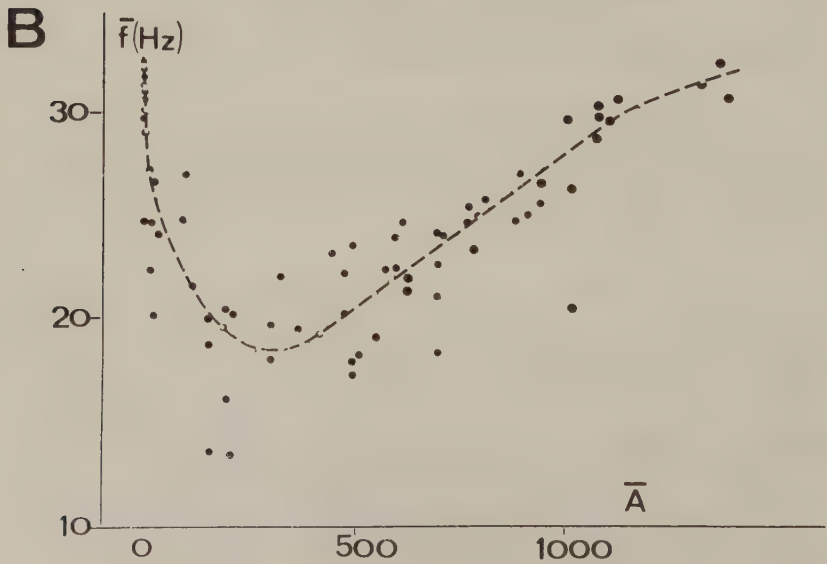
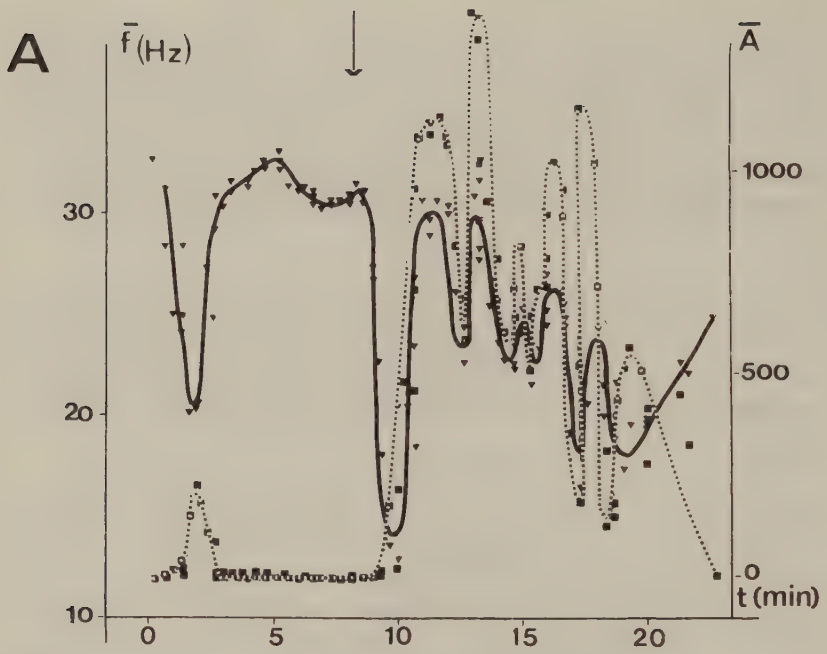


Abb. 15. Neuron Nr. 164

Graphische Darstellung der Beziehungen zwischen Mittelfrequenz $\bar{f}$ (durchgezogene Linie) und Amplitudenhöhe A (unterbrochene Linie) während tonischer und rhythmischer, neuronaler Aktivität.

Teil A zeigt den zeitlichen Verlauf von Mittelfrequenz und Amplitudenhöhe vor und nach der Vertiefung der Narkose. Der Zeitpunkt der Injektion des Narkosemittels ist durch den Pfeil am oberen Bildrand gekennzeichnet.

Im Teil B sind die einzelnen Meßpunkte von Mittelfrequenz $\bar{f}$ und Amplitudenhöhe A des Teiles A gegeneinander aufgetragen. Die einzelnen Punkte wurden durch mehrmalige Auswertung der gesamten, etwa 25 min dauernden, neuronalen Aktivität mit unterschiedlichen Teilzeiten ermittelt. Der geringste Abstand zweier Meßpunkte beträgt 20 s. Die Meßpunkte für die Amplitudenwerte entsprechen der Fläche unter den im Power Spektrum im Frequenzbereich zwischen $0,2$ und $0,3 \text{ s}^{-1}$ errechneten Maxima.

Die ersten 10 Minuten entsprechen im Teil A des Bildes 15 einer Phase überwiegend tonischer Spontanaktivität des Neurons Nr. 164. In diesem Zeitabschnitt liegt die mittlere Entladungsfrequenz bei 32 Impulsen/s. Eine Schwingungsamplitude ist während des tonischen Entladungsverhaltens nicht zu messen. Durch die Vertiefung der Narkose nach der Injektion (Pfeil) kommt es zu einem steilen Abfall der mittleren Entladungsrate und gleichzeitig zu einem steilen Anstieg der Schwingungsamplitude. Danach variieren die Werte für die folgenden Schwingungsamplituden, das entspricht dem Zunehmen und Abnehmen der Amplitude der rhythmischen Schwankungen der Frequenzkurve der Abb. 13.

Mit jedem Anstieg und Abfall der Schwingungsamplituden nimmt jetzt parallel dazu auch die mittlere Impulsfrequenz ab und zu. Der gesamte Trend beider Kurven zeigt eine gemeinsame Abwärtsbewegung.

Im Teil B der Abb. 15 sind die Meßpunkte der beiden Kurven der Abb. 15 A gegeneinander aufgetragen. Die dadurch entstehende Kurve verdeutlicht noch einmal die vorher beschriebenen Verhältnisse.

Aus der linken Hälfte des Teils B der Abb. 15 kann man schließen, daß mit Zunahme der rhythmischen Schwankungen der neuronalen Aktivität die mittlere Entladungsfrequenz sinkt, im rechten Anteil wird deutlich, wie mit zunehmender Amplitudenhöhe die mittlere Impulsfrequenz wieder ansteigt. In den

Phasen des rhythmischen Entladungsmusters, die hier in Kurven dargestellt sind, unterscheiden sich die mittleren Impulsfrequenzen während der tonischen und rhythmischen Entladungsmuster quantitativ nur unwesentlich voneinander.

e) Beziehungen zwischen mittelschnellen, rhythmischen Entladungsmustern reticulärer Hirnstammneurone und dem Atemrhythmus

Im selben morphologischen Substrat, aus dem die hier beschriebenen Neurone abgeleitet wurden, liegen auch die neuronalen Netze, in denen der Atemrhythmus entsteht. Das Charakteristische der expiratorischen und inspiratorischen, neuronalen Aktivitäten jedoch ist, daß sie gleichbleibende, feste Beziehungen zu einzelnen Phasen des Atemzyklus haben. Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Entladungsmuster reticulärer Hirnstammneurone zeigen keine feste Phasenbeziehung zu In- oder Expiration.

Die Periodendauern der rhythmischen Entladungsmuster reticulärer Neurone waren jedoch manchmal etwa gleich groß wie die Periodendauern des Atemrhythmus. Die Beziehung zwischen Salvenbeginn und dem Beginn der Inspiration war bei rhythmischen reticulären neuronalen Aktivitäten nie konstant. In Abb. 16 sind die Beziehungen zwischen 189 Entladungssalven eines blutdruckabhängigen reticulären Neurons und 179 Atemzyklen dargestellt. Aus technischen Gründen wurden die Maxima der Frequenzkurven der Entladungssalven (Zeilen s) durch die gestrichelte Linie verbunden mit den Punkten des niedrigsten Interpleuraldruckes in den einzelnen Atemzyklen (Zeilen a).

Wenn man die Lage der Maxima der Salven der reticulären, neuronalen Aktivität zu den Atemzyklen betrachtet, kann man sehen, daß sie jeweils in eine andere Phase des Atemzyklus fallen. Auf die rhythmischen Schwankungen der Entladungsfrequenzkurven der Abb. 16, mit Periodendauern, die länger als 20 ms sind, soll hier nicht näher eingegangen werden.

In dem in Abb. 16 dargestellten Zeitraum wurden 189 neuronale Entladungssalven und 179 Atemzyklen registriert. Es entspricht also nicht jede Entladungssalve einem Atemzyklus. In dieser Abbildung sind die Entladungssalven, die keinem Atemzyklus zugeordnet werden können, mit einem Pfeil gekennzeichnet.

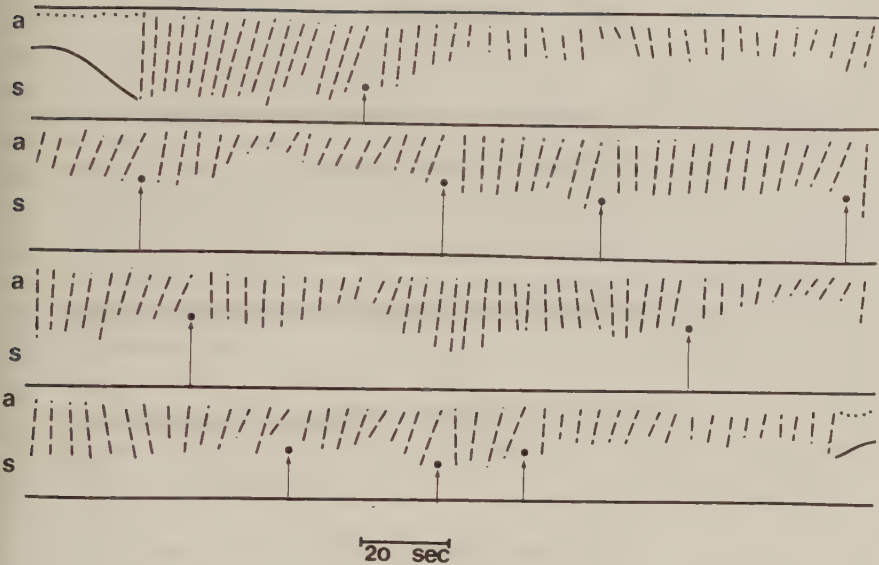


Abb. 16. Neuron Nr. 164

Schematische Darstellung der zeitlichen Beziehungen zwischen den niedrigsten Punkten der Kurve des interpleuralen Druckes (Zeilen a) und den Maxima der Frequenzkurve eines rhythmisch entladenden, reticulären Einzelneurons während 189 aufeinanderfolgender Salvenentladungen (Zeilen s).

Es bestehen keine konstanten Phasenbeziehungen zwischen dem neuronalen Aktivitätsmuster und der Atmung. Näheres siehe Text.

Während bei dem Entladungsverhalten dieses Neurons die Frequenz der rhythmischen Salvenfolge schneller als die Atemfrequenz war, zeigten andere Neurone eindeutig langsamere Rhythmen, deren Salven teilweise zwei oder drei Atemzyklen einschlossen. In allen Versuchen waren die Übergänge von tonischem zu rhythmischem Entladungsverhalten der reticulären Neurone regelmäßig begleitet von Änderungen der mittleren Atemaktivität (siehe Abbildungen 5, 6, 7, 8, 13).

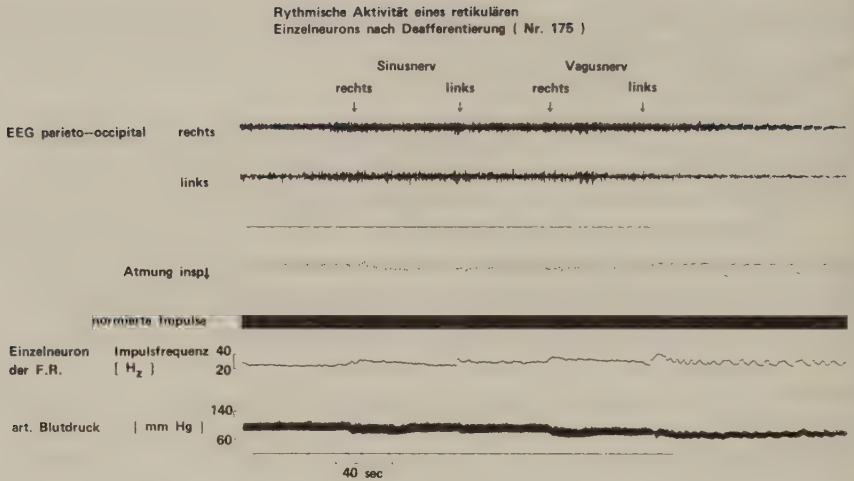


Abb. 17. Neuron Nr. 175

Änderungen des Entladungsverhaltens eines retikulären Einzelneurons nach Durchtrennung beider Sinusnerven und beider Nn. vagi. Die Zeitpunkte der Durchtrennung beider Nerven sind am oberen Bildrand durch Pfeile kenntlich gemacht. Nach der vollständigen Deafferentierung ist die neuronale Entladungsfrequenz deutlich rhythmisch moduliert. Die Periodendauern des neuronalen Entladungsrhythmus liegen zwischen 6 und 8 s; sie entsprechen denen der Atmung.

- f) Beziehungen zwischen mittelschnellen Entladungsrhythmen reticulärer Hirnstammneurone und dem Atemrhythmus nach Durchtrennung der Sinusnerven und der Nn. vagi

Weil die Aktivität der retikulären Hirnstammneurone zu einem großen Teil von der Aktivität der peripheren Chemorezeptoren, der Lungendehnungsrezeptoren, aber auch von den arteriellen Pressorezeptoren modifiziert werden kann, wurden in einigen Experimenten durch Ausschaltung beider Nn. vagi und beider Sinusnerven diese afferenten Beeinflussungen unterbunden. Die Durchtrennung der beiden Sinusnerven und der Nn. vagi ist in der Abb. 17

durch jeweils einen Pfeil gekennzeichnet. Bei jeder Durchtrennung kommt es durch mechanische Reizung des Nerven zu einer Zunahme der mittleren Entladungsfrequenz.

Nach Unterbrechung der Leitung der Sinusnerven und beider Nn. vagi steigt die mittlere Entladungsfrequenz des Neurons an, und es kommt dann zu rhythmischen Gruppierungen mit Periodendauern um 6 - 8 s, ein Entladungsmuster, das dieses Neuron vor der Unterbrechung der Leitung der Nn. vagi und der Sinusnerven noch nicht gezeigt hatte. Die Atmung wird tiefer und langsamer und hat jetzt genau dieselbe Frequenz wie die rhythmischen Entladungen des reticulären Einzelneurons. Nur bei Deafferentierung konnte beobachtet werden, daß nach Zunahme der mittleren Entladungsfrequenz das Neuron rhythmisch aktiv wurde.

Der Blutdruckabfall in der Abb. 17 ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß aktivitätssteigernde Zuflüsse von peripheren Chemoreceptoren zu den sympathicustonusgenerierenden Neuronen des unteren Hirnstammes wegfallen.

3. Langsame, rhythmische Entladungsschwankungen reticulärer Hirnstammneurone (0,06 - 0,04 Schwingungen pro Sekunde) mit Beziehung zum arteriellen Blutdruck, zur Atmung und zum Synchronisationsgrad des EEG's

Neben den Gruppierungen neuronaler Hirnstammaktivität zu schnellen und mittelschnellen, rhythmischen Entladungsmustern wurden häufig auch rhythmische Modulationen in den Entladungsmustern mit längeren Periodendauern beobachtet. Die Periodendauern dieser langsamen Entladungsfrequenzschwankungen lagen zwischen 16 und 25 ms. Am häufigsten wurden langsame Entladungsfrequenzschwankungen mit Periodendauern von 20 ms gesehen.

Solche langsamen neuronalen Entladungsfrequenzschwankungen traten nie als regelmäßige Folge von Salven und Pausen auf, wie das bei den schnellen und mittelschnellen Entladungsrhythmen zu beobachten war. In den Abb. 18 und 19 ist die Originalregistrierung eines solchen Neurons dargestellt.

Man sieht, daß die Impulsfrequenzkurve in beiden Abbildungen nur einmal in der Abb. 19 bis auf 0 heruntergeht. Die Abb. 19 schließt sich ohne Unterbrechung an die Abb. 18 an. In beiden Abbildungen werden zusammen 13 Minuten Originalregistrierung der neuronalen Aktivität abgebildet. Der lang-

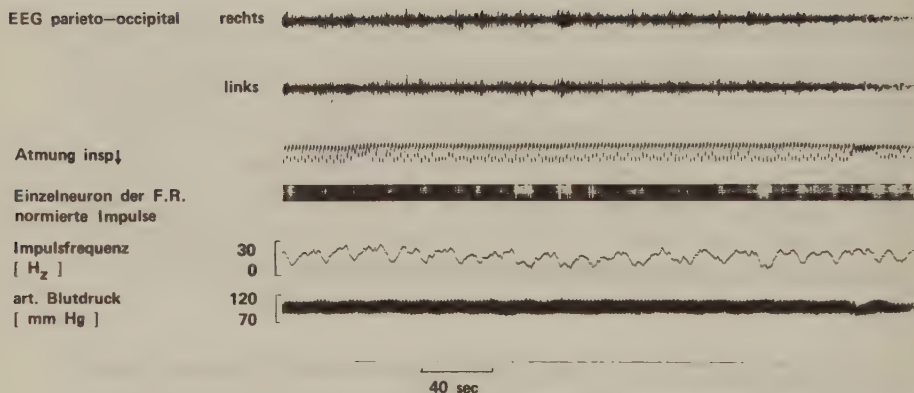


Abb. 18. Neuron Nr. 150

Spontanrhythmische Schwankungen der Entladungsfrequenz eines reticulären Einzelneurons mit Periodendauern von etwa 20 s. Parallel zur neuronalen Aktivität treten ähnliche, rhythmische Schwankungen in arteriellem Blutdruck, Atemtiefe und Synchronisationsgrad des EEG's auf.

(Die Originalregistrierung der Abb. 19 schließt sich direkt an das hier dargestellte Registrierstück an.)

same Entladungsrhythmus zerfällt gegen Ende der Abb. 19. In dieser Phase tritt zum ersten Mal eine Pause in der bis dahin frequenzmodulierten Daueraktivität auf. Die mittlere Periodendauer dieses Entladungsmusters eines reticulären Einzelneurons ist im Autokorrelogramm (Abb. 20) zu erkennen, sie beträgt 20 s.

In den Abb. 18 und 19 sieht man weiter, daß die Frequenzmodulationen mit Periodendauern um 20 s von mittelschnellen Entladungsrhythmen überlagert

sind. In einigen Fällen konnten sogar gleichzeitig Frequenzmodulationen der neuronalen Aktivität mit Periodendauern von 20 s, 6 bis 7 s und schnelle rhythmische Entladungsmuster beobachtet werden.

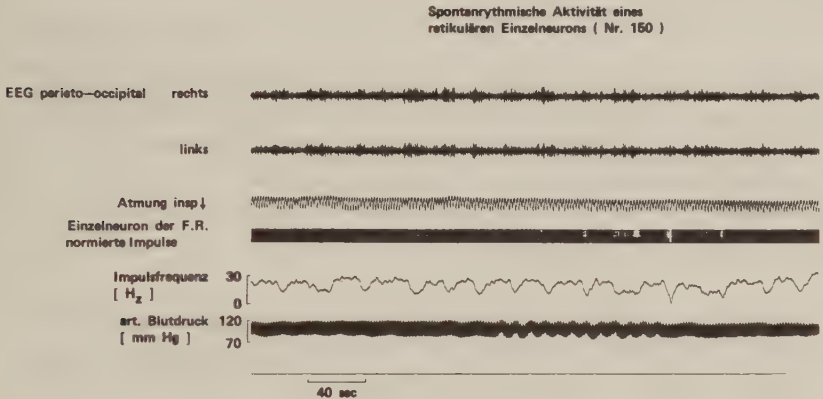


Abb. 19. Neuron Nr. 150

Spontanrhythmische Aktivitätsschwankungen eines reticulären Einzelneurons mit Periodendauern von etwa 20 s.

In der Frequenzkurve des Neurons Nr. 67, das in der Abb. 2 dargestellt wird, sind gleichzeitig langsame rhythmische Aktivitätsschwankungen mit Periodendauern um 20 s, mittelschnelle und an einigen Stellen auch schnelle Entladungsfrequenzschwankungen zu erkennen.

Im arteriellen Blutdruck der Abb. 18 und 19 sind rhythmische Schwankungen des diastolischen und systolischen Druckes mit gleichen Periodendauern von etwa 20 s wie im Entladungsmuster des Neurons zu sehen. Die zeitlichen Beziehungen zwischen den höchsten Punkten der Aktivitätskurve des Neurons und den Spitzen der Blutdruckwellen sind nicht konstant und verändern sich von Blutdruckwelle zu Blutdruckwelle. Bei dem hier dargestellten Neuron la-

gen die Maxima der neuronalen Aktivität meist 4 - 6 s vor den Gipfeln der Blutdruckwellen.

Ähnliche zeitliche Beziehungen konnten auch in anderen Versuchen, in denen Neurone mit langsamen Entladungsrhythmen und ähnlich frequente Blutdruckwellen gefunden wurden, nachgewiesen werden.

Manchmal konnte beobachtet werden, daß, ähnlich wie in der Abb. 19, die Blutdruckwellen den rhythmischen Schwankungen der neuronalen Aktivität nicht mehr folgten. Anstelle der Blutdruckwellen mit Periodendauern um 20 s treten bei dem Neuron der Abb. 19 Blutdruckwellen mit Periodendauern um 9 s auf. Dann fallen in eine langsame Periode der neuronalen Aktivitätsschwankungen 2 oder 3 Blutdruckwellen.

Häufig sah man ähnliche rhythmische Schwankungen der Atemtiefe. Meist waren die rhythmischen Schwankungen der Atemtiefe nicht so ausgeprägt, wie die des arteriellen Blutdruckes. In den Abb. 18 und 19 kann man erkennen, daß meist in den Aktivitätstälern die Atemtiefe geringer ist als während der Aktivitätsgipfel.

Auch beim Übergang vom tonischen Entladungsverhalten zu rhythmischem Entladungsverhalten mit Periodendauern um 20 s nahm meistens zunächst die mittlere Entladungsfrequenz ab und blieb dann solange auf einem insgesamt etwas niedrigeren Niveau, bis die 20 s Rhythmen wieder zerfielen und das Neuron wieder mehr tonisch entlud, wobei dann auch die Entladungsfrequenz wieder anstieg.

Die Beziehungen zwischen den langsamen Entladungsfrequenzschwankungen und gleichzeitig auftretenden Delta-Theta-Spindeln im EEG waren meistens in den Versuchen sehr viel besser zu erkennen. In den Aktivitätskurven des in den Abb. 18 und 19 dargestellten reticulären Einzelneurons tritt immer dann ein Aktivitätstal auf, wenn in beiden parietooccipital abgeleiteten EEG's Delta-Theta-Spindeln zu sehen sind.

Durch das Kreuzkorrelogramm zwischen dem Synchronisationsgrad des EEG's und der neuronalen Aktivität des reticulären Einzelneurons, das in der oberen Hälfte der Abb. 20 zu sehen ist, wird deutlich, daß gleiche, langsame,

**Kreuzkorrelation:
neuronale Aktivität
Synchronisationsgrad
des EEG**

**Autokorrelation:
neuronale Aktivität**

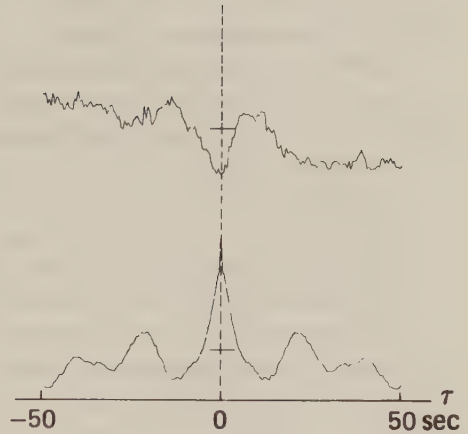


Abb. 20. Neuron Nr. 150

Obere Bildhälfte: Kreuzkorrelation zwischen neuronaler Aktivität und dem Synchronisationsgrad des EEG's.

Untere Bildhälfte: Autokorrelation der neuronalen Aktivität, Periodendauer 20 s.

1 BIN = 250 ms

rhythmische Schwankungen im EEG und in dem Entladungsfrequenzmuster des Neurons vorkommen. Das Kreuzkorrelogramm zwischen neuronaler Aktivität und Synchronisationsgrad des EEG's zeigt im Koordinatenursprung einen negativen Wert. Das bedeutet, daß zum Zeitpunkt eines hohen Synchronisationsgrades im EEG immer ein deutlicher Frequenzabfall der neuronalen Entladung auftritt.

V. DISKUSSION

In dem methodischen Teil wurde schon beschrieben, wie bei allen Neuronen sorgfältig darauf geachtet wurde, Artefakte zu vermeiden.

Wie bei BALIS und MONROE (9) werden in der vorliegenden Arbeit alle EEG-Wellen im Frequenzbereich zwischen 2 - 5 Hz als Delta-Theta-Wellen bezeichnet. Während der Chloralose-Narkose konnten diese Rhythmen über dem gesamten Cortex abgeleitet werden. Das hängt sicher, wie FELDBERG (33) vermutet, davon ab, daß unter Chloralose-Narkose die Ausbreitung der Erregung in corticalen und subcorticalen Strukturen vergrößert ist.

Bei den 3 Versuchen, die unter Barbituratnarkose durchgeführt wurden, war das rhythmische Entladungsverhalten der Neurone nicht sichtbar anders als in den Versuchen mit Chloralose-Urethan-Narkose. Im EEG traten unter leichter Barbituratnarkose die nach ANDERSEN und ANDERSON (5) für diese Narkoseform typischen Alphaspindeln auf.

Bei tiefer Barbituratnarkose lagen die EEG-Wellen im Deltafrequenzbereich. In den hier beschriebenen Versuchen wurde in der Regel das EEG in gleicher Weise mit bilateral symmetrisch parietooccipital angeordneten Elektroden abgeleitet. Über Unterschiede in der Ausbreitung der Delta-Theta-Wellen bei Barbituratnarkose gegenüber der Chloralose-Narkose kann deswegen nichts ausgesagt werden.

Eine genaue Analyse der EEG-Wellen wurde nicht durchgeführt. Bei den Auswertungen wurde eine deutliche Zunahme der Amplitude und eine Abnahme der Frequenz als Zunahme des Synchronisationsgrades bezeichnet. Der Aktivitätszustand des Gehirns während einer Chloralose- oder Barbituratnarkose kann sicher nicht mit irgendeinem Aktivitätszustand, der normalerweise auftritt, verglichen werden. Man kann aber davon ausgehen, daß bei hohem Synchronisationsgrad des EEG's der Aktivitätszustand des Gehirns im allgemeinen niedriger ist als bei niedrigem Synchronisationsgrad.

Die abgeleiteten Neurone lagen, wie in den histologischen Kontrollen nachgewiesen werden konnte, alle in der *Formatio reticularis* der medialen Teile der *Medulla oblongata*, in den Gebieten des Hirnstammes, aus denen LANG-

HORST und WERZ (68) die blutdruckabhängigen Klasse-II-Neurone abgeleitet haben.

Vorzugslokalisationen für Neurone mit bestimmtem rhythmischen Entladungsverhalten konnten nicht gefunden werden. BRODAL (24, 26, 27) beschreibt aber, daß in diesen Gebieten der *Formatio reticularis* vorwiegend große Neurone mit langen aufsteigenden und absteigenden Axonen liegen. ROSSI und BRODAL (100, 101) haben in histologischen Untersuchungen zeigen können, daß an solchen großen Neuronen zahlreiche spinoreticuläre und corticofugale Fasern enden. Die Fähigkeit dieser Neurone, unter Verlust ihrer Spezifität integrativ tätig zu sein, wird von SCHEIBEL und SCHEIBEL (106) diskutiert. Die Spezifität eines Neurons kann eigentlich nur bedeuten, daß seine Aktivität vorwiegend ein "Erforgsorgan" beeinflußt. Weil aber Reizversuche in diesem Gebiet wegen der Vermischung von Fasern und Zellen wenig über die direkten Beziehungen reticulärer Neurone zu Erfolgsorganen aussagen können (64, 68), kann man versuchen, aus der Bedeutung verschiedener Afferenzen für das Entladungsverhalten dieser Neurone, Rückschlüsse auf ihre efferente Verbindung zu ziehen.

Die Befunde haben nicht nur die von verschiedenen Autoren (3, 13, 14, 16, 31, 38, 49, 64, 68, 109) beschriebenen multisensoriellen Afferenzspektren, die von Neuron zu Neuron unterschiedlich sind, bestätigt, sondern auch gezeigt, daß die Bedeutung der Afferenzen für das Entladungsverhalten reticulärer Neurone zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedlich ist (siehe Abb. 11 und 12).

Wenn man das Zusammenwirken von Afferenzen aus unterschiedlichen peripheren, receptiven Feldern an einem Neuron als integratives Verhalten dieses Neurons beschreibt, dann ergeben sich aus den Befunden folgende Fragen:

Kann man aus gleichzeitig auftretenden, rhythmischen Entladungsmustern reticulärer Neurone und ähnlichen, rhythmischen Aktivitätsschwankungen in zentralen und peripheren Erfolgsorganen auf funktionelle Beziehungen zwischen den Neuronen und diesen Erfolgsorganen schließen?

Wird das Entladungsverhalten einzelner Neurone nur durch die Afferenzen zu diesen Neuronen bestimmt oder wird das Entladungsverhalten der Neurone auch durch die Eigenschaften reticulärer Neuronenverbände, rhythmische Aktivitätsmuster zu bilden, beeinflußt?

1. Spontane Aktivitätsschwankungen reticulärer Neurone

In den verschiedenen Veröffentlichungen werden rhythmische Aktivitätsmuster reticulärer Neurone des Hirnstammes beschrieben (52, 64, 96, 107, 108). Die Periodendauern der neuronalen Aktivitätsschwankungen der Reticularis lagen zwischen 100 ms (96) und 2 h (107, 108). In manchen Versuchen wurden auch Aktivitätsmuster mit Periodendauern von etwa 100 ms beobachtet. So frequente Aktivitätsschwankungen traten nur für kurze Zeit auf.

Bei der in dieser Versuchsreihe verwendeten Methode, gleichzeitig die Frequenzkurven neuronaler Aktivitäten auf einen Direktschreiber und auf ein Tonbandsystem aufzuzeichnen, war es möglich, zunächst anhand der Direktregistrierung das Entladungsverhalten der einzelnen Neurone über längere Zeit zu beobachten. Dabei erscheinen die hier beschriebenen Aktivitätsschwankungen mit Periodendauern von 0,25 - 1 s, 4 - 8 s und 16 - 25 s als typische Entladungsmuster reticulärer Neurone bei narkotisierten Hunden, weil sie in vielen Versuchen beobachtet wurden und weil sie bei Langzeitableitungen immer wieder für längere Zeit zu sehen waren.

2. Hinweise auf den Ort der Entstehung der reticulären, neuronalen Aktivitätsschwankungen

Im Rahmen dieser Untersuchungsreihe wurden systematische Ausschalt- und Durchschneidungsexperimente, mit denen man mögliche Aussagen über die neuronalen Strukturen, in denen die hier beschriebenen Rhythmen entstehen, nicht gemacht. Aus zahlreichen Untersuchungen kann man darauf schließen, daß der Ursprungsort für den Delta-Theta-Rhythmus der Gyrus hippocampus ist (4, 7, 40).

LANGHORST, STROH-WERZ, DITTMAR und CAMERER (67) konnten in einer Arbeit zeigen, die reticulären Neurone gleichzeitig unter dem Einfluß des "Oscillators des Delta-Theta-Rhythmus im Hippocampus" und auch unter dem Einfluß von pressoreceptorischen Afferenzen stehen.

Das weist darauf hin, daß der hier beschriebene schnelle Rhythmus reticulärer Hirnstammneurone das Ergebnis von corticofugalen Zuströmen zu den Neuronen der Formatio reticularis des unteren Hirnstammes und von pressoreceptorischen Afferenzen an diese Neurone sein kann.

Über die Lage der "Oscillatoren" der mittelschnellen und langsamen neuronalen Rhythmen konnten bisher in der Literatur wenig Hinweise gefunden werden.

BONVALLET und ALLEN (19) sahen nach Durchschneidung des Rückenmarks in Höhe des vierten Thorakalsegments und nach akuter und chronischer Koagulation beider Nuclei tractus solitarii in Höhe des Obex vermehrte rhythmische Schwankungen in der Aktivität des Nervus ciliaris brevis. Die rhythmischen Schwankungen hatten Periodendauern von 5 - 7 s. Wenn die Autoren rostrale Anteile der Nuclei tractus solitarii koagulierten, hatten die rhythmischen Schwankungen, die sie in der Aktivität des Halssympathicus und des Nervus ciliaris brevis beobachten konnten, Periodendauern von 15 - 25 s. Sie schlossen aus diesen Befunden, daß das reticuläre Hirnstammssystem dazu neigt, rhythmische Aktivitäten zu produzieren.

Man kann vermuten, daß die besonderen neuronalen Verschaltungen reticulärer Neurone die morphologische Voraussetzung zur Entstehung gerade solcher Rhythmen ist. Die Neurone, die für die Rhythmogenese der Atmung verantwortlich gemacht werden, liegen in demselben Substrat. Aus Beobachtungen der peripheren Effektoren Blutdruck und Herzfrequenz weiß man, daß es Blutdruckschwankungen und Arrhythmien geben kann, die in relativer Koordination im Sinne von v. HOLST (45, 46, 47) an den Atemrhythmus gekoppelt sind.

Diese rhythmischen Schwankungen sind auch nach mittcolliculärer Decerebrierung noch zu beobachten.

Die mittlere Entladungsfrequenz war in den tonischen Entladungsphasen höher als in den Phasen schneller, mittelschneller und langsamer rhythmischer Aktivität (siehe Abb. 4, 5, 18). Beim Übergang von der tonischen Aktivität zum mittelschnellen Entladungsrhythmus nahm die mittlere Entladungsfrequenz auch ab. Dann blieb sie oft nicht, wie bei dem schnellen und langsamen neuronalen Rhythmus, so lange niedrig, wie das Neuron rhythmisch tätig war, um erst wieder in den Phasen tonischer Aktivität anzusteigen, sondern sie stieg schon während den rhythmischen Entladungsphasen langsam wieder an. Der Anstieg der Mittelfrequenz war bedingt durch die Zunahme der Frequenz in den einzelnen Salven. Die Periodendauern der mittelschnellen Entladungsfrequenz wurden im Verlaufe einer Phase rhythmischer Aktivität nicht deutlich kürzer, wie in Abb. 14 dargestellt wurde. Dieses Verhalten der mitt-

leren Entladungsfrequenz während einer rhythmischen Aktivitätsphase kann als weiterer Hinweis darauf gedeutet werden, daß in dem neuronalen Netzwerk der Reticularis des unteren Hirnstammes dieser mittelschnelle Rhythmus entsteht.

In den Fällen, in denen durch die Unterbindung der Sinusnerven und der Nn. vagi die mittlere Entladungsfrequenz reticulärer Neurone leicht anstieg, waren immer nur, auch bei hoher Entladungsfrequenz, mittelschnelle rhythmische Entladungsmuster zu beobachten.

Für den mittelschnellen Rhythmus kann man aus diesen Gründen den Oscillator in der Formatio reticularis des unteren Hirnstammes vermuten. Deswegen erscheint es sinnvoll, den mittelschnellen Rhythmus als "typischen Reticularisrhythmus" zu bezeichnen. Diese Hypothese wird durch Deafferentierungsversuche, auf die später noch näher eingegangen werden soll, unterstützt.

Es muß also neben den Neuronenverbänden, in denen der Atemrhythmus entsteht, im unteren Hirnstamm außerdem noch neuronale Netzwerke geben, die die Eigenschaft besitzen, ähnlich schnelle, rhythmische Entladungen zu produzieren, die eine auf mehrere Systeme ausgedehnte, also mehr generalisierte, funktionelle Bedeutung haben.

Die beiden Oscillatoren können sich gegenseitig beeinflussen, aber auch unabhängig voneinander tätig sein (54). Wegen der Ähnlichkeit der Frequenzen kann der mittelschnelle reticuläre Rhythmus mit dem Atemrhythmus verwechselt werden. Besonders in einigen Arbeiten über atemrhythmische Schwankungen im efferenten Sympathicus (1, 39) ist nicht mit Sicherheit auszuschließen, ob diese atemrhythmischen Schwankungen nicht in Wirklichkeit atemrhythmusähnliche, mittelschnelle, reticuläre Aktivität ist.

3. Beziehungen zwischen rhythmischen Schwankungen reticulärer Hirnstammneurone und gleichzeitigen Rhythmen in Blutdruck, Atmung und EEG

Es bestehen enge funktionelle Beziehungen zwischen dem allgemein aktivierenden und inaktivierenden Hirnstammssystem und dem sympathicustonusgenerierenden System (64, 68). Es ist zu vermuten, daß reticuläre Neurone des unteren Hirnstammes gleichzeitig beiden Systemen angehören können.

Wenn rhythmische Schwankungen von gleichen Periodendauern sowohl in der Aktivität von solchen reticulären Neuronen als auch in den Aktivitätsmustern peripherer und zentraler Effektoren nachgewiesen werden können, ist das zwar kein Beweis für direkte Beziehungen dieser Systeme, aber ein Hinweis darauf, daß funktionelle Wechselwirkungen zwischen ihnen schon auf Hirnstammebene bestehen.

Diese Hypothese wird weiter gestützt durch die Beobachtung, daß beim Übergang von mehr "tonischem" zum rhythmischen Entladungsverhalten der Neurone gleichzeitig häufig ein tiefer Atemzug (Abb. 5, 12, 13) und eine besonders stark ausgeprägte Blutdruckschwankung auftraten, dabei fiel auf, daß daran ein bevorstehender Übergang von "tonischem" Entladungsverhalten zum rhythmischen Entladungsverhalten oft schon zu erkennen war (Abb. 5, 11). Eine Erklärungsmöglichkeit dieser Erscheinungen bietet die Arbeit von SELLER und SCHAD (121). Sie beschreiben, daß im Zustand der Narkose suprabulbär stabilisierend wirkende Zuflüsse zum Hirnstamm weniger wirksam sind als im Wachzustand. Die pressoreceptorischen Afferenzen, die auch stabilisierend auf reticuläre Neurone wirken (19, 121), reichen offenbar im Narkosezustand nicht aus, um die Verminderung suprabulbärer Zuflüsse zu kompensieren.

An den plötzlichen Übergängen von einem Entladungsverhalten zum anderen wird die Instabilität besonders deutlich. Zwar sind Aussagen über die genauen zeitlichen Beziehungen zwischen Änderungen der reticulären neuronalen Aktivität und dem Erscheinen ausgeprägter Blutdruckwellen, tiefer Atemzüge und der Zunahme des Synchronisationsgrades des EEG's aus technischen Gründen bisher nicht möglich. Die Direktregistrierungen (Abb. 5, 13) lassen vermuten, daß sich zuerst die neuronale Aktivität ändert und dann die Änderungen der "Effektoren" auftreten. Das kann als weiterer Hinweis auf ein gemeinsames neuronales Substrat im Hirnstamm für diese Systeme gewertet werden.

Gleichzeitiges Auftreten schneller rhythmischer Schwankungen wurden bei diesen Untersuchungen nur im EEG und in der Aktivität reticulärer Hirnstammneurone gesehen. HONGO, KUBOTA und SHIMAZU (48) beschreiben eine Parallelität zwischen ähnlich schnellen rhythmischen Schwankungen im EEG und in der Aktivität der Gammamotoneurone. BRUST-CARMONA, LEVITAN, KASPRZAK und GASTEIGER fanden parallele rhythmische Schwankungen im Delta-Theta-Bereich

im EEG und im spinalen Elektrogramm (29). SELLER (116) fand in der Aktivität präganglionärer thorakaler und lumbaler sympathischer Einzelfasern Impulsmuster, die in ähnlichen Frequenzbereichen lagen wie der Delta-Theta-Rhythmus, ohne daß in dieser Arbeit das EEG kontrolliert wurde. LANGHORST, STROH-WERZ, DITTMAR und CAMERER (67) zeigen in einer Arbeit, daß in der Aktivität blutdruckabhängiger Neurone in der Formatio reticularis des unteren Hirnstammes sowohl Delta-Theta-Rhythmus als auch Pulsrhythmus nachgewiesen werden konnte. Diese Befunde lassen vermuten, daß die von SELLER beschriebene Einzelfaseraktivität, die nicht oder nur sehr schwer dem Herzzyklus zugeordnet werden konnte, dem Delta-Theta-Rhythmus entsprechen könnte. McCALL und GEBBER (80) sahen in postganglionären Fasern des renalen Sympathicus rhythmische Aktivitätsschwankungen mit Frequenzen von 3 pro Sekunde. Nach Spinalisierung verschwanden diese Rhythmen.

In dieser Arbeit konnten nur Blutdruck, EKG, Atmung und EEG zusammen mit der Ableitung von reticulären Neuronen beobachtet werden. In der Literatur gibt es aber Angaben über ähnliche rhythmische Schwankungen in anderen Organsystemen.

Mittelschnelle, rhythmische Aktivitätsschwankungen wurden nicht nur in Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung (54, 64, 65, 117) nachgewiesen, sondern auch in zirkulatorisch isolierten Gefäßgebieten (39, 61) und in der Motorik (83, 111, 112) beschrieben. Auch langsame rhythmische Schwankungen mit Periodendauern von 15 - 25 s sind nicht nur für reticuläre Aktivität (59, 64), sondern auch im Blutdruck und in der Atmung beobachtet worden (54, 59, 64, 117).

4. Beeinflußbarkeit des rhythmischen Entladungsverhaltens reticulärer Hirnstammneurone

Alle Eingriffe, durch die der Aktivitätszustand des reticulären Hirnstammsystems gesenkt werden konnte, vermehrten und verlängerten die Phasen mittelschneller und schneller, rhythmischer, neuronaler Aktivität. Dabei war beim Übergang vom tonischen Entladungsmuster zum schnellen und mittelschnellen Entladungsrhythmus immer zunächst eine Abnahme der mittleren Entladungsfrequenz zu sehen. Während der Entladung im schnellen Rhythmus blieb die mittlere Aktivität auch niedrig, während sie im Verlauf der mittelschnellen Aktivitätsmuster stetig zunahm. Das könnte als Hinweis dafür an-

gesehen werden, daß der schnelle Rhythmus nicht in der *Formatio reticularis* entsteht, während der mittelschnelle Rhythmus ein typisch reticulärer Rhythmus ist, der sich im reticulären Netzwerk selbst unterhalten kann. Am stärksten ausgeprägt war der reticuläre, mittelschnelle Rhythmus nach Durchschneidung beider Nn. vagi und beider Sinusnerven, ein Zustand, in dem der reticuläre Oscillator durch Afferenzen nicht mehr "gestört" wird. In diesem Zustand kann der mittelschnelle Rhythmus auch den zentralen Atemrhythmus so beeinflussen, daß die Atmung dann dem mittelschnellen reticulären Rhythmus folgt (Abb. 17). Das kann ein weiterer Hinweis für die enge funktionelle Kopplung zwischen dem atemrhythmussteuernden Substrat und dem übrigen Hirnstammsystem sein. Wenn man in einem deafferenten Tier im Sympathicus atemrhythmische Aktivitätsschwankungen ableitet, so bedeutet das nicht notwendigerweise, daß das sympathicustonusgenerierende Substrat durch die respiratorischen Neurone beeinflußt wird (39).

5. Mögliche Beziehungen zwischen dem Entladungsverhalten reticulärer Hirnstammneurone und dem Aktivitätszustand des sogenannten "unspezifischen Hirnstammsystems" sowie dem sympathicustonusgenerierenden, neuronalen Substrat im unteren Hirnstamm

Wie oben beschrieben, war die mittlere Entladungsfrequenz von reticulären Hirnstammneuronen in der Phase rhythmischer Aktivität niedriger als in den Phasen tonischer Aktivität. Alle experimentellen Eingriffe, die die mittlere Entladungsfrequenz senkten, konnten die Phasen rhythmischer Entladung verlängern oder provozieren. Das deutet darauf hin, daß eine Aussage über den Aktivitätszustand der *Formatio reticularis* anhand der mittleren Entladungsfrequenz einzelner Neurone gemacht werden kann. Bei den wenigen Versuchen, in denen es gelang, Doppelableitungen aus verschiedenen Teilen der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes zu machen, wurde gefunden, daß das rhythmische Entladungsverhalten bei den gleichzeitig abgeleiteten Neuronen immer parallel auftrat. Das legt die Vermutung nahe, daß das rhythmische Entladungsverhalten ein mehr generalisiertes Geschehen ist. Die gleichzeitigen Veränderungen im Sinne einer Abnahme in den Phasen der rhythmischen Entladung von Atemfrequenz, Atemtiefe, Blutdruck, Herzfrequenz und einer Zunahme des Synchronisationsgrades des EEG's können als weiterer Hinweis dafür gewertet werden, daß 1. der Aktivitätszustand der Neurone der *Formatio reticularis* und des sympathicustonusgenerierenden Substrates in den Phasen rhythmischen Entladungsverhaltens niedriger ist als in den Pha-

sen tonischer Aktivität und 2. daß eine enge funktionelle Kopplung zwischen allgemein aktivierenden und inaktivierenden Hirnstammsystemen und dem sympathicustonusgenerierenden Substrat des unteren Hirnstammes besteht.

LANGHORST, STROH-WERZ, DITTMAR und CAMERER (67) diskutieren, daß man anstelle des inaktivierenden Hirnstammsystems, wie es von MORUZZI und MAGOUN (89) beschrieben wird, Neurone der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes annehmen kann, die im Delta-Theta-Rhythmus entladen. Die Phasen des Delta-Theta-Rhythmus können durch corticofugale Einflüsse unterhalten werden. Wenn dieselben Neurone dagegen ein mehr tonisches Entladungsmuster zeigen, haben sie alle Eigenschaften des von MORUZZI und MAGOUN (89) postulierten, aktivierenden Hirnstammsystems.

Diese Hypothese kann man dahingehend erweitern, daß dieselben reticulären Neurone nicht nur im schnellen (Delta-Theta-), sondern auch im mittelschnellen und langsamen Rhythmus als inaktivierendes Hirnstammsystem angesehen werden können, während sie in den Phasen des mehr tonischen Entladungsverhaltens alle Eigenschaften des aktivierenden Hirnstammsystems haben.

Bei den hier beschriebenen Ableitungen wurden häufig in dem neuronalen Aktivitätsmuster eines und desselben Neurons zwei, zum Teil auch alle drei Rhythmen gleichzeitig beobachtet. Das legt die Vermutung nahe, daß aufgrund der besonderen morphologischen Eigenschaften die *Formatio reticularis* besonders geeignet ist, nicht nur Rhythmen selbst zu produzieren, sondern daß sie auch durch Oscillatoren aus anderen Hirnregionen zum rhythmischen Entladungsverhalten gebracht werden kann. Funktionell kann das bedeuten, daß die *Formatio reticularis* durch verschiedene Oscillatoren in einen inaktiven Zustand gebracht werden kann.

6. Mögliche Deutungen, mit denen die Befunde vereinbar sind

In der *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes liegen Neuronenverbände, in denen Rhythmen entstehen können. Der typische Reticularisrhythmus hat ähnliche Periodendauern wie der Atemrhythmus. Beide Oscillatoren können sich gegenseitig beeinflussen im Sinne einer relativen Koordination. Parallele rhythmische Schwankungen der neuronalen Aktivität, des Blutdrucks, der Atmung und des Synchronisationsgrades des EEG's unterstützen die Hypothese, daß eine enge funktionelle Kopplung zwischen dem neuronalen Substrat, in dem der Sympathicustonus entsteht und dem allgemein aktivierenden Hirn-

stammsystem besteht. In den Phasen rhythmischer Aktivitätsmuster ist der Erregungszustand beider Systeme niedriger als in den Phasen tonischer Entladung. Das rhythmische Entladungsverhalten reticulärer Neurone tritt in größeren Neuronenpopulationen auf, und in diesem Zustand ist die afferente Beeinflußbarkeit der reticulären Neurone vermindert.

Man kann vermuten, daß das reticuläre Hirnstammsystem in den Phasen rhythmischer Tätigkeit allgemein inaktivierend wirksam ist.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADRIAN, E.B., D.W. BRONK, G. PHILLIPS: Discharges in mammalian sympathetic nerves. J. Physiol. (Lond.) 74, 115 (1932)
2. ALEXANDER, R.S.: Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular centers. J. Neurophysiol. 9, 205 (1946)
3. AMASSIAN, V.E., R.V. De VITO: Unit activity in reticular formation and nearby structures. J. Neurophysiol. 17, 575 (1954)
4. ANCHEL, H., D.B. LINDSLEY: Differentiation of two reticulo-hypothalamic systems regulating hippocampal activity. EEG clin. Neurophysiol. 32, 209 (1972)
5. ANDERSEN, P., S.A. ANDERSSON: Physiological basis of the alpha rhythm. The Neuroscience Series A. Towe (ed.), Appleton, New York 1968
6. ANSTEY, N.A.: Correlation techniques - a review. J. Can. Soc. Explor. Geophysicists 2, 55 (1966)
7. APOSTOL, G., O.D. CREUTZFELDT: Crosscorrelation between the activity of septal units and hippocampal EEG during arousal. Brain Res. 67, 65 (1974)
8. BACH, L.M.N.: Relationship between bulbar respiratory, vasomotor and somatic facilitatory and inhibitory areas. Amer. J. Physiol. 171, 417 (1952)
9. BALIS, G.U., R.R. MONROE: The pharmacology of chloralose. Psychopharmacologia 6, 1 (1964)
10. BAUMGARTEN, R.v., K. BALTHASAR, H.P. KOEPCHEN: Über ein Substrat atemrhythmischer Erregungsbildung im Rautenhirn der Katze. Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 504 (1960)

11. BAUMGARTEN, R.v., A.v. BAUMGARTEN, K.P. SCHAEFER: Beitrag zur Lokalisationsfrage bulboreticulärer respiratorischer Neurone der Katze. Pflügers Arch. ges. Physiol. 264, 217 (1957)
12. BAUMGARTEN, R.v., E. KANZOW: The interaction of two types of inspiratory neurons in the region of the tractus solitarius of the cat. Arch. Ital. Biol. 96, 361 (1958)
13. BAUMGARTEN, R.v., A. MOLLIKA, G. MORUZZI: Modulierung der Entladungsfrequenz einzelner Zellen der Substantia reticularis durch corticofugale und cerebelläre Impule. Pflügers Arch. ges. Physiol. 259, 56 (1954)
14. BAUMGARTEN, R.v., K.P. SCHAEFER: Kopplungsvorgänge benachbarter Nervenzellen im Hirnstamm und motorischen Cortex der Katze. Pflügers Arch. ges. Physiol. 265, 264 (1957)
15. BAUST, W., H. SCHAEFER, H. WEIDINGER: Zur Organisation des sympathischen Kreislaufzentrums. Cardiologia 40, 229 (1962)
16. BENJAMIN, R.M.: Single neurons in the rat medulla responsive to nociceptive stimulation. Brain Res. 24, 525 (1970)
17. BERTRAND, F., A. HUGELIN: Respiratory synchronizing function of the nucleus parabrachialis medialis: Pneumotaxic mechanism. J. Neurophysiol. 34, 189 (1971)
18. BLACKMAN, R.B., J.W. TUKEY: The measurement of power-spectra. New York, Dover Publications 1959
19. BONVALLET, M., M.B. ALLEN: Prolonged spontaneous and evoked reticular activation following discrete bulbar lesions. EEG clin. Neurophysiol. 15, 969 (1963)
20. BONVALLET, M., P. DELL, D. HIEBEL: Tonus sympathique et activité électrique corticale. EEG clin. Neurophysiol. 6, 119 (1954)

21. BONVALLET, M., A. NEWMAN-TAYLOR: Neurophysiological evidence for differential organization of the mesencephalic reticular formation. EEG clin. Neurophysiol. 22, 54 (1967)
22. BREMER, F.: Cerveau isolé et physiologie du sommeil. C.R. Soc. Biol. (Paris) 118, 1235 (1935)
23. BREMER, F.: L'activité cérébrale au cours du sommeil et de la narcose. Contribution à l'étude du mécanisme du sommeil. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg. 2, 68 (1937)
24. BRODAL, A.: Anatomical aspects of the reticular formation of the pons and the medulla oblongata. In: Progress in Neurobiology, J. Ariens-Kappers (ed.), Elsevier Publishing Co., Amsterdam 1956, pp. 240-255
25. BRODAL, A.: The reticular formation of the brain stem. Anatomical aspects and functional correlations. The Henderson Trust Lecture, Oliver & Boyd Edinburgh 1957
26. BRODAL, A.: Anatomical points of view on the alleged morphological basis of consciousness. Acta Neurochir. (Wien) 12, 166 (1964)
27. BRODAL, A.: Neurological anatomy in relation to clinical medicine. II. Edition. Oxford University Press, New York - London - Toronto 1969, pp. 304-349
28. BRONK, D.W., L.K. FERGUSON, R. MAGARIA, B.Y. SOLANDT: The activity in the cardiac sympathetic centers. Amer. J. Physiol. 117, 237 (1936)
29. BRUST-CARMONA, H., H. LEVITAN, H. KASPRZAK, E.L. GASTEIGER: Spinal electrogram: Synchronizing and desynchronizing influences of the brain stem. Bol. Estud. Med. Biol. Mex. 26, 133 (1969)
30. BURTON, A.C.: Physiology and biophysics of the circulation. Yearbook Medical Publishers, Inc., Chicago 1968

31. BURTON, H.: Somatic sensory properties of caudal bulbar reticular neurons in the cat. *Brain Res.* 11, 357 (1968)
32. DITTMAR, C.: Ein neuer Beweis für die Reizbarkeit der zentripetalen Fasern des Rückenmarks. *Ber. Verh. Sächs. Akad. d. Wiss.* 22, 18 (1870)
33. FELDBERG, W.S.: Catatonia, anesthesia and sleep-like conditions produced by the injection of drugs into the cerebral ventricles of the cat. In: M. Rinkel, C. Denber (eds.), *Chemical concept of psychosis*. McDowell & Oblensky, New York 1948, pp. 277-294
34. FOLKOW, B.: Range of control of the cardiovascular system by the central nervous system. *Physiol. Rev.* 40 (Suppl. 4), 390 (1960)
35. FREDERICQ, L.: De l'influence de la respiration sur la circulation. *Arch. Biol.* 3, 55 (1882)
36. FUSSEY, I.F., C. KIDD, J.E. WHITWAM: Single unit activity associated with cardiovascular events in the brain stem of the dog. *J. Physiol. (Lond.)* 191, 57P (1967)
37. GERHARD, L., J. OLSZEWSKI: Medulla oblongata and pons. In: *Primatologia, Handbuch der Primatenkunde*, Hofer, H., A.H. Schultz, D. Starck (Hrsg.), F. Karger Verlag Basel - New York 1969, Bd. 2, Lieferung 3
38. GERNANDT, B.E., G.A. THULIN: Vestibular connections of the brain stem. *Amer. J. Physiol.* 171, 121 (1952)
39. GOOTMAN, P.M., M.I. COHEN: The interrelationships between sympathetic discharge and central respiratory drive. In: W. Umbach, H.P. Koepchen (eds.): *Central Rhythmic and Regulation*, Hippokrates Verlag Stuttgart 1974, pp. 195-209
40. GRANTYN, A.: An intracellular study of hippocampal responses to reticular stimulation. *Brain Res.* 22, 409 (1970)

41. GREEN, H.J.: Physiology of baroreceptor function: Mechanism of receptor stimulation. In: Baroreceptors and hypertension, P. Kezdi (ed.): Pergamon Press Oxford, London, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Paris, Braunschweig 1967, p. 3
42. HELLNER, K., R.v. BAUMGARTEN: Über ein Endigungsgebiet afferenter, cardiovasculärer Fasern des N. vagus im Rautenhirn der Katze. Pflügers Arch. ges. Physiol. 273, 223 (1961)
43. HENATSCH, H.-D.: Relations between vegetative functions and somato-motor systems. In: W. Umbach, H.P. Koepchen (eds.): Central Rhythmic and Regulation, Hippokrates Verlag Stuttgart 1974, p. 323
44. HEYMANS, C., E. NEIL: Reflexogenic areas of the cardiovascular system. J. & A. Churchill Ltd. London 1958
45. HOLST, E.v.: Über den Prozeß der zentralnervösen Koordination. Pflügers Arch. ges. Physiol. 236, 149 (1935)
46. HOLST, E.v.: Versuche zur Theorie der relativen Koordination. Pflügers Arch. ges. Physiol. 237, 93 (1936)
47. HOLST, E.v.: Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalysen. Ergebn. Physiol. 42, 228 (1939)
48. HONGO, T., K. KUBOTA, H. SHIMAZU: EEG spindle and depression of gamma motor activity. J. Neurophysiol. 26, 568 (1963)
49. HOSSMANN, K.A.: Integration konvergierender Afferenzen in der bulbären Formatio reticularis der Katze. Exp. Brain Res. 7, 143 (1969)
50. HUMPHREY, B.R.: Neuronal activity in the medulla oblongata of cat evoked by stimulation of the carotid sinus nerve. In: P. Kezdi (ed.): Baroreceptors and hypertension. Pergamon Press Ltd. New York 1967, p. 131

51. HUNT, R.: Direct and reflex acceleration of the mammalian heart, with some observations on the relations of the inhibitory and accelerator nerves. Amer. J. Physiol. 2, 395 (1899)
52. HUTTENLOCHER, P.R.: Evoked and spontaneous activity in single units of medial brainstem during natural sleep and waking. J. Neurophysiol. 24, 451 (1961)
53. KOCH, E.: Die Irradiation der pressoreceptorischen Kreislaufreflexe. Klin. Wschr. 11, 225 (1932)
54. KOEPCHEN, H.P.: Die Blutdruckrhythmik. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag Darmstadt 1962
55. KOEPCHEN, H.P.: Concept of two types of reflexogenic central respiratory drive and inhibition. In: W. Umbach, H.P. Koepchen (eds.): Central Rhythmic and Regulation, Hippokrates Verlag Stuttgart 1974, p. 122
56. KOEPCHEN, H.P., L. HEINICH: Eine Methode zur fortlaufenden Registrierung von Aktionspotentialfrequenzen mit mechanischen Direktschreibersystemen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 280, 92 (1964)
57. KOEPCHEN, H.P., P. LANGHORST: Verbessertes Verfahren zur Einführung "reitender" Mikroelektroden ins Gewebe. Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 65 (1967)
58. KOEPCHEN, H.P., P. LANGHORST, H. SELLER, J. POLSTER: Beeinflussung der Aktivität einzelner Neurone im Rhombencephalon des Hundes durch Variation des arteriellen Druckes. Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 53 (1961)
59. KOEPCHEN, H.P., P. LANGHORST, H. SELLER, J. POLSTER, P.H. WAGNER: Neuronale Aktivität im unteren Hirnstamm mit Beziehung zum Kreislauf. Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 40 (1967)

60. KOEPCHEN, H.P., P. LANGHORST, P.H. WAGNER: Methodik und erste Ergebnisse extracellulärer Mikroableitungen aus dem Rhombencephalon des Hundes. Pflügers Arch. ges. Physiol. 272, 76 (1960)
61. KOEPCHEN, H.P., H. SELLER, P. LANGHORST: Über die Beeinflussung des peripheren Gefäßwiderstandes in der Skelettmuskulatur durch Schwankungen der Gefäßinnervation mit Beziehungen zum Atemrhythmus. Pflügers Arch. ges. Physiol. 281, 51 (1964)
62. KOEPCHEN, H.P., P.H. WAGNER, H.D. LUX: Über die Zusammenhänge zwischen zentraler Erregbarkeit, reflektorischem Tonus und Atemrhythmus bei der nervösen Steuerung der Herzfrequenz. Pflügers Arch. ges. Physiol. 273, 443 (1961)
63. KUHLMANN, U., M. STROH-WERZ, P. LANGHORST: Discharge patterns of single neurons of the dorsal vagal nucleus of the cat. Pflügers Arch. ges. Physiol. (Suppl.) 355, R78 (1975)
64. LANGHORST, P.: Untersuchungen neuronaler Hirnstammaktivitäten zur Frage der Spezifität oder Unspezifität der Kreislaufzentren. Thesis Göttingen 1968
65. LANGHORST, P., H.P. KOEPCHEN, J. POLSTER, H. SELLER: Über die Wirkung sensibler Afferenzen auf das Entladungsmuster rhythmisch tätiger Neurone. Pflügers Arch. ges. Physiol. 281, 53 (1964)
66. LANGHORST, P., H.P. KOEPCHEN, J. POLSTER, H. SELLER: Über die Wirkung sensibler Afferenzen auf das Entladungsmuster rhythmisch tätiger Neurone. Pflügers Arch. ges. Physiol. 281 (Suppl.), R149 (1964)
67. LANGHORST, P., M. STROH-WERZ, K. DITTMAR, H. CAMERER: Facultative coupling of reticular neuron activity with peripheral cardiovascular and central cortical rhythms. Brain Res. 87, 407 (1975)
68. LANGHORST, P., M. WERZ: Concept of functional organization of the brain stem cardiovascular center. In: Central Rhythmic and Regulation, W. Umbach, H.P. Koepchen (eds.), Hippokrates Verlag Stuttgart 1974, p. 238

69. LEE, Y.W.: Statistical theory of communication. New York, John Wiley & Sons Inc. 1960
70. LINDSLEY, D.D., L.H. SCHREINER, H.W. MAGOUN: An electromyographic study of spasticity. *J. Neurophysiol.* 12, 197 (1949)
71. LUDWIG, C.: Beiträge zur Kenntnis des Einflusses der Respirationsbewegungen auf den Blutumlauf im Aortensystem. *Arch. Anat. Physiol.* (1847), S. 242
72. LUMSDEN, T.: Observations on the respiratory centers in the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 57, 153 (1922/23)
73. MAGNES, J., G. MORUZZI, O. POMPEIANO: Synchronization of the EEG produced by low frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch. Ital. Biol.* 99, 33 (1961)
74. MAGNI, F., W.B. WILLIS: Identification of reticular formation neurons by intracellular recording. *Arch. Ital. Biol.* 101, 681 (1963)
75. MAGNI, F., W.B. WILLIS: Cortical control of brain stem reticular neurons. *Arch. Ital. Biol.* 102, 418 (1964)
76. MAGNI, F., W.B. WILLIS: Subcortical and peripheral control of brain stem reticular neurons. *Arch. Ital. Biol.* 102, 434 (1964)
77. MAGOUN, H.W.: Caudalandcephalic influences of the brain stem reticular formation. *Physiol. Rev.* 30, 459 (1950)
78. MAGOUN, H.W., R. RHINES: An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. *J. Neurophysiol.* 9, 165 (1964)
79. MANNING, J.W.: Intracranial representation of cardiac innervation. In: Nervous control of the heart, W.C. Randall (ed.), The Williams & Wilkins Comp., Baltimore 1965, p. 16

80. McCALL, R.B., G.L. GEBBER: Brainstem and spinal synchronization of sympathetic nervous discharge. *Brain Res.* 89, 139 (1975)
81. MCGREGOR, R.J., R. PRIETO-DIAZ, S.W. MILLER, P.M. GROVES: Statistical properties of neurons in the rat mesencephalic reticular formation. *Brain Res.* 64, 167 (1973)
82. MERRILL, E.G.: The lateral respiratory neurons of the medulla: The association with nucleus ambiguus, nucleus retroambigualis, the spinal accessory nucleus and the spinal cord. *Brain Res.* 24, 11 (1970)
83. MEYER-LOHMANN, J.: Respiratory influences upon the lumbar extensor motor system of decerebrated cats. In: W. Umbach, H.P. Koepchen (eds.): *Central Rhythmic and Regulation*, Hippokrates Verlag Stuttgart 1974, pp. 334-341
84. MIDDLETON, S., C.N. WOOLSEY, H. BURTON, J.E. ROSE: Neuronal activity with cardiac periodicity in the medulla oblongata of the cat. *Brain Res.* 50, 297 (1973)
85. MIURA, M., B.J. REIS: The role of the solitary and paramedian reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors. *J. Physiol. (Lond.)* 223, 525 (1972)
86. MOLLICA, A., G.F. ROSSI, E. VENTURELLI: Sopra un metodo di localizzazione di microelettrode metallici nel tessuto nervoso (microelettrolisi). *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 30, 272 (1954)
87. MORUZZI, G.: The sleep-waking cycle. In: *Ergebnisse der Physiologie, Biochemie und experimentellen Pharmakologie*, R.H. Adrian et al. (eds.): Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1972
88. MORUZZI, G.: Reticular influences on the EEG. *EEG clin. Neurophysiol.* 16, 2 (1964)

89. MORUZZI, G., H.W. MAGOUN: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. EEG clin. Neurophysiol. 1, 455 (1949)
90. OBERHOLZER, R.I.H.: Zentrum für Atmung und Kreislauf in der Medulla oblongata. Klin. Wschr. 35, 448 (1957)
91. OBERHOLZER, R.I.H.: Circulatory centers in medulla and midbrain. Physiol. Rev. 40 (Suppl. 4), 179 (1960)
92. OLSZEWSKY, J., D. BAXTER: Cytoarchitecture of the human brain stem. Karger Verlag Basel/New York 1954
93. OWSJANNIKOW, P.: Die tonischen und reflektorischen Zentren der Gefäßnerven. Ber. Verh. Sächs. Akad.d. Wiss. Leipzig, Math.-Phys. Cl. 23, 135 (1871)
94. PEISS, C.N.: Concepts of cardiovascular regulation: Past, present and future. In: Nervous control of the heart, W.C. Randall (ed.), The Williams & Wilkins Comp., Baltimore 1965, p. 154
95. POMPEIANO, O.: Reticular formation. In: Handbook of sensory physiology, vol. 2, Somato-sensory system, A. Iggo (ed.): Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1973, p. 381
96. PUIZILLOUT, J.-J., J.-P. TERNAUX: Variations d'activités toniques, phasiques et respiratoires, au niveau bulbaire pendant l'endormement de la préparation encéphale isolé. Brain Res. 66, 67 (1974)
97. PUIZILLOUT, J.-J., J.-P. TERNAUX: Origine pyramidale des variations phasiques bulbaires observées lors de l'endormement. Brain Res. 66, 85 (1974)
98. RHINES, R., H.W. MAGOUN: Brain stem facilitation of cortical motor response. J. Neurophysiol. 9, 219 (1946)

99. ROSEN, A.: Augmentation of cardiac contractile force and heart rate by medulla oblongata stimulation in the cat. *Acta physiol. scand.* 53, 1 (1961)
100. ROSSI, G.F., A. BRODAL: Corticofugal fibers to the brainstem reticular formation in experimental studies in the cat. *J. Anat. (Lond.)* 90, 42 (1956)
101. ROSSI, G.F., A. BRODAL: Terminal distribution of spinoreticular fibers in the cat. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 78, 439 (1957)
102. ROSSI, G.F., A. ZANCHETTI: The brain stem reticular formation. *Anatomy and physiology. Arch. Ital. Biol.* 95, 199 (1957)
103. RUSHMER, R.F.: Cardiovascular dynamics. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, 3rd Ed., 1970
104. SALMOIRAGHI, G.C.: "Cardiovascular" neurons in the brain stem of the cat. *J. Neurophysiol.* 25, 182 (1962)
105. SCHAEFER, H.: Central control of cardiac function. *Physiol. Rev.* 40 (Suppl. 4), 213 (1960)
106. SCHEIBEL, M.E., A.B. SCHEIBEL: Structural substrates for integrative patterns in the brainstem core. In: *Reticular formation of the brain. Henry Ford Hospital Symposium*, H.H. Jasper, L.D. Proctor (eds.), Little, Brown & Co. Boston 1958, pp. 31-55
107. SCHEIBEL, M.E., A.B. SCHEIBEL: The response of reticular units to repetitive stimuli. *Arch. Ital. Biol.* 103, 279 (1965)
108. SCHEIBEL, M.E., A.B. SCHEIBEL: Periodic sensory non-responsiveness in reticular neurons. *Arch. Ital. Biol.* 103, 300 (1965)
109. SCHEIBEL, M.E., A.B. SCHEIBEL, K. MOLLICA, G. MORUZZI: Convergence and interaction of afferent impulses on single units of reticular formation. *J. Neurophysiol.* 18, 309 (1955)

110. SCHLITT, H.: Stochastische Vorgänge in linearen und nicht linearen Regelkreisen. In: Theorie geregelter Systeme. Hrsg.: E. Testel, Braunschweig: Vieweg Verlag 1968
111. SCHMIDT-VANDERHEYDEN, W., L. HEINICH, H.P. KOEPCHEN: Investigations into the fluctuations of proprioceptive reflexes in man. I. Fluctuations of the patellar tendon reflex and their relation to the vegetative rhythms during spontaneous respiration. Pflügers Arch. ges. Physiol. 317, 56 (1970)
112. SCHMIDT-VANDERHEYDEN, W., H.P. KOEPCHEN: Investigations into the fluctuations of proprioceptive reflexes in man. II. Fluctuations of the patellar tendon reflex and their relation to the vegetative rhythms during controlled respiration. Pflügers Arch. ges. Physiol. 317, 72 (1970)
113. SCHÖTZEL, P.: Einführung in die Korrelationsmeßtechnik. I. Teil. Elektronik 2, 39 (1971)
114. SCHÖTZEL, P.: Einführung in die Korrelationsmeßtechnik. II. Teil. Elektronik 3, 93 (1971)
115. SCHULTE, F.J., H.-D. HENATSCH, W. BUSCH: Über den Einfluß der Carotissinus-Sensibilität auf die spinalmotorischen Systeme. Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 248 (1959)
116. SELLER, H.: The discharge pattern of single units in the thoracic and lumbar white rami in relation to cardiovascular events. Pflügers Arch. ges. Physiol. 343, 317 (1973)
117. SELLER, H., P. LANGHORST, J. POLSTER, H.P. KOEPCHEN: Zeitliche Eigenschaften der Vasomotorik. II. Erscheinungsformen und Entstehung spontaner und nervös induzierter Gefäßrhythmen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 296, 110 (1967)

118. SELLER, H., P. LANGHORST, D. RICHTER, H.P. KOEPCHEN: Über die Abhängigkeit der pressoreceptorischen Hemmung des Sympathicus von der Atemphase und ihre Auswirkung in der Vasomotorik. Pflügers Arch. ges. Physiol. 302, 300 (1968)
119. SELLER, H., H.P. KOEPCHEN: Ein Hirnstamm-Modell für gezielte Einstiche bei Ableit- und Reizversuchen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 68 (1967)
120. SELLER, H., H.P. KOEPCHEN, P. LANGHORST: Abhängigkeit der pressoreceptorischen Hemmung des Sympathicus von der Atemphase. Pflügers Arch. ges. Physiol. 283 (Suppl.), R58 (1965)
121. SELLER, H., H. SCHAD: Effects of anaesthesia and baroreceptor afferents on the somatic depressor reflex. Acta Physiol. Polon. 24, 111 (1973)
122. SHERRINGTON, C.S.: Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements. J. Physiol. (Lond.) 22, 319 (1898)
123. SMITH, R.S., J.W. PEARCE: Microelectrode recordings from the region of the nucleus solitarius in the cat. Can. J. Biochem. Physiol. 39, 933 (1961)
124. SPRAGUE, J.M., W.W. CHAMBERS: Control of posture by reticular formation and cerebellum in the intact anaesthetized and unanaesthetized and the decerebrated cat. Amer. J. Physiol. 176, 52 (1954)
125. STROH-WERZ, M., H. CAMERER, P. LANGHORST: Single neurons of the nucleus of the solitary tract with inputs from both cardiovascular and lung inflation receptors. Pflügers Arch. ges. Physiol. (Suppl.) 350, R79 (1975)
126. STROH-WERZ, M., P. LANGHORST, M. CAMERER: Neuronal activity with relation to the cardiac rhythm in the lower brain stem of the dog. Brain Res. (in press)

127. TANG, P.C., F.W. MAIRE: Respiratory influence on vasomotor center activity. Fed. Proc. 14, 151 (1955)
128. TANG, P.C., F.W. MAIRE, V.E. AMASSIAN: Respiratory influence on the vasomotor center. Amer. J. Physiol. 191, 218 (1957)
129. TOURNADE, A., J. MALMÉJAC: C.R. Soc. Biol. Paris 100, 708 (1929),
zit. nach HEYMANS, C., E. NEIL: Reflexogenic areas of the cardiovascular system. J. & A. Churchill Ltd., London 1958, p. 44
130. TRENDLENBURG, W.: Untersuchungen über reizlose, vorübergehende Ausschaltungen am Zentralnervensystem. 2. Mitteilung. Zur Lehre von den bulbären und spinalen Atmungs- und Gefäßzentren. Pflügers Arch. ges. Physiol. 135, 469 (1910)
131. UVNÄS, B.: Central cardiovascular control. In: Handbook of Physiology, Sect. 1, Neurophysiology, vol. 2, Washington D.C., Amer. Physiol. Soc. 1960
132. WANG, S.C., C.Y. CHAI: Central control of baroreceptor reflex mechanism. In: Baroreceptors and hypertension, P. Kezdi (ed.): Pergamon Press Oxford, London, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Paris, Braunschweig 1967, p. 117
133. WEIDINGER, H., U. HUBER: Beziehungen zwischen sympathischen Aktionspotentialen, zentraler Atmung und Blutdruck bei chronisch decerebrierten Katzen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 281, 259 (1964)
134. WERZ, M., H. CAMERER, P. LANGHORST: Cardiac rhythm of reticular cardiovascular neurons in lower brain stem of the dog. Pflügers Arch. ges. Physiol. (Suppl.) 347, R20 (1974)
135. WERZ, M., E. MENGEL, P. LANGHORST: Extracellular recordings of single neurons in the nucleus of the solitary tract. In: Central Rhythmic and Regulation, W. Umbach, H.P. Koepchen (eds.): Hippokrates Verlag Stuttgart 1974, p. 259

LEBENS LAUF

Geboren am 30.12.1943 in Neurode/Schlesien.

1950 - 1955 Grundschulbesuch in verschiedenen Orten Baden-Württembergs, Nordrheinwestfalens und Niedersachsens.

Von 1955 bis zum Abitur 1964 Besuch der Paul-Gerhardt-Internatsschule in Dassel a. Solling, eines alt- und neusprachlichen Gymnasiums der ev.luth. Landeskirche Hannovers.

1964 bis 1966 Absolvierung der Militärdienstzeit. Danach jeweils 1 Semester Studium der Biologie in Bonn und Göttingen.

Ab Sommersemester 1967 bis zum Staatsexamen am 31.7.1972 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Von 1969 bis 1972 Beschäftigung als Studentische Hilfskraft im Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin. Am 1.10.1973 nach üblicher Medizinalassistentenzeit Erlangung der Approbation als Arzt. Danach etwa 1jährige Anstellung als wissenschaftlicher Assistent in der Abteilung von Prof. Dr. med. P. Langhorst am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin.

Seit August 1974 Tätigkeit in der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses am Urban in Berlin-Kreuzberg als Assistenzarzt.

